UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1954 - N° 197

Contribution à l'Étude de l'Exploration fonctionnelle de la Cortico-surrénale

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Lundi 25 Octobre 1954

PAR

Robert NEAU

Né le 14 Juin 1927, à CHIZÉ (Deux-Sèvres)

Examinateurs de la Thèse

- MM. SARIC, Professeur ..... *Président*
- RIVIÈRE, Professeur ..... *Juges*
- FONTAN, Professeur..... *Juges*
- LAVIGNOLLE, Agrégé ..... *Juges*

BORDEAUX
IMPRIMERIE SAMIE
21-23, rue Teulère

1954

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1954 - N° 197

Contribution à l'Étude de l'Exploration fonctionnelle de la Cortico-surrénale

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Lundi 25 Octobre 1954

PAR

Robert NEAU

Né le 14 Juin 1927, à CHIZÉ (Deux-Sèvres)

Examinateurs de la Thèse

MM. SARIC, Professeur ..... *Président*

RIVIÈRE, Professeur .....

FONTAN, Professeur..... *Juges*

LAVIGNOLLE. Agrégé .....

BORDEAUX
IMPRIMERIE SAMIE
21-23, rue Teulère

1954

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYENS HONORAIRES : MM. DUPÉRIÉ, L. CHELLE
DOYEN : M. G. PORTMANN. — **ASSESSEUR** : M. R. SIGALAS

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. A. MANDOUL, GUYOT, ANDÉRODIAS, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES. LEURET PÉRY, CHARRIER, DUBREUIL, CRUCHET, PERRENS

PROFESSEURS

	MM
Clinique médicale	CREYX.
id.	BROUSTET.
Clinique chirurgicale	PAPIN.
id.	MASSÉ.
Clinique d'accouchements	RIVIÈRE.
Clinique gynécologique	MAGENDIE.
Anatomie pathologique et microscopie clinique	DE GRAILLY.
Anatomie	DUFOUR.
Anatomie générale et histologie	MAYER.
Hygiène et clinique de la tuberculose.	PIECHAUD.
Médecine légale et Médecine du travail	DERVILLÉE.
Electroradiologie et clinique d'électricité médicale	REBOUL.
Chimie	MESNARD
Matière médicale	GOLSE.
Pharmacie	VITTE.
Physiologie	FABRE.
Clinique médicale des maladies des enfants	FONTAN.
Zoologie et parasitologie	SIGALAS.
Pathologie générale et expérimentale.	SARIC.

	MM.
Clinique ophtalmologique	BEAUVIEUX.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	POUYANNE
Clinique médicale et des maladies infectieuses	AUBERTIN
Chimie biologique et médicale	TAYEAU
Physique médicale et pharmaceutique	PIFFAULT.
Médecine coloniale et Clinique des maladies exotiques	BONNIN.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JOULIA.
Clinique des maladies des voies urinaires	DARGET.
Clinique des maladies nerveuses et mentales	DELMAS-MARSALET
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN.
Toxicologie et hygiène appliquée	CASTAGNOU
Clinique odonto-stomatologique	DUBECQ
Botanique et cryptogamie	GIRARD.
Thérapeutique	TRAISSAC
Hydrologie thérapeutique et climatologie	DUBARRY

PROFESSEUR A TITRE PERSONNEL

BLANQUET (Physique pharmaceutique)

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. MAHON (Obstétrique), PAUTRIZEL (Parasitologie)

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS

	MM.
Physiologie	Mlle ROUGIER.
Bactériologie	MOUSTARDIER.
Anatomie pathologique	LÉGER.
Anatomie	RIGAUD.
Pharmacie (1re Section)	R. GOLSE.

	MM.
Pharmacie (2e Section)	MASQUELIER.
id.	QUILICHINI.
Pharmacie (3e Section)	CAZAUX
Biochimie médicale	NEUZIL.
Pathologie expérimentale	FAURE.

Chargé des fonctions de Maître de Conférences Agrégé : R. STOLL (Histologie)

AGRÉGÉS EN EXERCICE

	MM.
Médecine générale	BERGOUIGNAN
id.	LENG-LÉVY.
id.	MORETTI.
id.	LAVIGNOLLE.
Chirurgie générale	LAUMONIER.
id.	CHAVANNAZ.
id.	VILLAR.
id.	TINGAUD.
id.	DEPAULIS.
Obstétrique	CHASTRUSSE.

	MM.
Obstétrique	FAUGÈRE.
Ophtalmologie	BESSIÈRE.
Oto-rhino-laryngologie	DESPONS.
Dermatologie et syphiligraphie	LE COULANT
Pédiatrie et puériculture	VERGER.
Médecine légale et médecine du travail	L'ÉPÉE.
Electro-radiologie	LACHAPÈLE.
Odonto-stomatologie	BENOIT
Urologie	LANGE.

COURS COMPLÉMENTAIRES

	MM.
Médecine opératoire	LAUMONIER.
Accouchements	CHASTRUSSE.
Puériculture	VERGER.
id.	PÉRY.
Législation pharmaceutique	COUSTOU.
Obstétricie Sociale	MAHON
Anatomie	CABANIÉ
Cryptogamie	LAUBIE.
Physique médicale	DUHAMEL

	MM.
Organographie et physiologie végétale	TEMPÈRE.
Chimie biologique analytique	MARQUEVIELLE.
Chimie analytique	BABIN.
Pathologie chirurgicale	LAUMONIER.
id.	VILLAR.
Physiologie	BENELLI.
Zoologie pharmaceutique	BAILENGER.

Le Secrétaire Principal de la Faculté : M. ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A MES PARENTS

ET A TOUTE MA FAMILLE

A MES AMIS

A MES CAMARADES D'INTERNAT

A NOS JUGES

Monsieur le Professeur Agrégé LAVIGNOLLE

Médecin des Hôpitaux

Monsieur le Professeur FONTAN

Professeur de Clinique Médicale des Maladies des Enfants

Médecin des Hôpitaux

Chevalier de la Légion d'Honneur

Officier de l'Instruction publique

Monsieur le Professeur RIVIÈRE

Professeur de Clinique d'Accouchements

Officier de la Légion d'Honneur

Croix de Guerre

Officier de l'Instruction Publique

Commandeur de l'Ordre de la Santé Publique

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR SARIC

Nous le remercions vivement de l'honneur qu'il nous a fait en acceptant la présidence de cette thèse.

Qu'il nous soit permis de lui exprimer ici notre profonde reconnaissance.

Nous tenons à remercier tous ceux qui nous ont aidé dans la réalisation de ce travail, tout particulièrement Monsieur le Médecin-Colonel FAURE, Monsieur le Professeur MASSÉ, Monsieur le Professeur POUYANNE et Monsieur le Professeur RIVIÈRE qui ont bien voulu nous ouvrir leur service et mettre leurs laboratoires à notre disposition.

INTRODUCTION

Les progrès de l'hormonologie moderne ont mis en vedette le rôle du cortex surrénal dans la physiologie et physiopathologie animale ou humaine. Dans le domaine clinique, il est d'un intérêt particulier de pouvoir apprécier les capacités sécrétoires de la glande surrénale, tant au point de vue diagnostique que sur le plan thérapeutique.

De nombreux auteurs ont préconisé des méthodes remplissant ces conditions, mais la plupart des tests proposés sont inapplicables en clinique humaine. Seuls les tests de Thorn restent valables. Notre but est d'étudier en détail la méthode basée sur les variations des 17 C.S. (1) après administration d'A.C.T.H. Pour ce faire, nous avons adopté le plan suivant :

I. — Notions physiologiques.

II. — Tests de Thorn :

A) Eléments des tests de Thorn :
— stimuli,
— index.

B) Techniques.

III. — Travaux personnels :

A) Exposé :
— Conditions de travail ;
— Résultats obtenus.

B) Discussion des résultats.

IV. — Essai d'explication du mécanisme d'action de l'A.C.T.H.

V. — Conclusions.

(1) Abréviation de 17 céto stéroïdes.

NOTIONS PHYSIOLOGIQUES

Les fonctions des cortico-surrénales peuvent être exposées en étudiant successivement les propriétés des trois catégories d'hormones différentes sécrétées par cette glande : désoxycorticostérone, glucocorticoïdes et androgènes [2].

Ce schéma n'est pas absolument exact, mais il rend compte néanmoins des fonctions principales de la cortico-surrénale.

1° La désoxycorticostérone a pour rôle essentiel la régulation du pouvoir osmotique du liquide extra-cellulaire. Son injection a des effets variés selon les sujets envisagés.

Chez l'animal surrénalectomisé et chez l'addissonien qui ont une déshydratation extra-cellulaire et une hyper-hydratation cellulaire, la désoxycorticostérone va régulariser l'excrétion du sodium et potassium et rétablir l'équilibre entre le secteur extra-cellulaire et cellulaire.

Chez le sujet normal, l'effet est similaire et les fortes doses entraînent une augmentation du liquide extra-cellulaire qui peut se traduire par une hypertension.

On a pu démontrer que cette hormone agissait très probablement par l'intermédiaire du tubule rénal. La désoxycorticostérone entretient donc une force osmotique dans le secteur extra-cellulaire qui est nécessaire et suffisante à son hydratation optimum en jouant sur la fonction rénale.

2° Les glucocorticoïdes ont un double rôle : ils agissent sur le métabolisme glucidique et dans certains processus d'immunité.

Des injections répétées de glucocorticoïdes déterminent une hyperglycémie et une surcharge hépatique en glycogène.

Les glucocorticoïdes, d'autre part, ont plusieurs points d'application au cours du métabolisme des glucides : ils augmentent l'absorption intestinale de ceux-ci, en freinent le catabolisme et favorisent la néo-glucogénèse.

Pour certains, ils auraient un rôle à jouer dans la formation des anticorps ; en réalité, même s'ils ont un rôle primordial dans la chute des lymphocytes, il n'est pas démontré qu'ils déterminent la libération d'anticorps.

Signalons, pour terminer, qu'on range la cortisone dans les glucocorticoïdes, avec ses composés E et F.

3° Restent à étudier les stéroïdes à action sexuelle. Les stéroïdes dérivés de l'androstane ont une action double : sexuelle et métabolique.

L'activité sexuelle est suggérée par les faits suivants :

— Injectées à l'animal, ces stéroïdes donnent un développement supranormal des organes et caractères sexuels ; et si cet animal impubère est castré, il peut arriver à avoir un développement sexuel normal.

— Chez la femme, des injections d'extraits surrénaux peuvent entraîner du virilisme si elles sont faites dans certaines conditions.

Cependant, il semble que les 17 C.S. ne soient pas des formes actives d'hormones sexuelles, mais seulement le produit de leur catabolisme.

Quant aux propriétés métaboliques, elles portent surtout sur les protides : ces hormones freinent le catabolisme azoté et favorisent l'anabolisme protidique.

Cette division des fonctions physiologiques de la corticosurrénale en chapitres rattachés à des hormones chimiquement définies, est un peu arbitraire, car il est toujours difficile et inexact de passer de la chimie à la biologie.

En effet, les propriétés différentes que nous venons d'énoncer sont parfois antagonistes [25].

Selye avait remarqué que certaines affections disparates : péri-artérite noueuse, glomérulo-néphrite, P.C.E., pouvaient être secondaires à un stress important ou prolongé. Et à ce titre, il les avait appelées « maladies d'adaptation ».

Au cours de ses travaux, il vit que la désoxycorticostérone à forte dose pouvait entraîner des lésions similaires et qu'on obtenait leur guérison avec l'administration de cortisone. Il en conclut donc à l'antagonisme entre désoxycorticostérone et cortisone.

Cette théorie fut très fructueuse en applications thérapeutiques, mais elle s'est avérée inexacte par la suite. On a pu, en effet, créer des « maladies d'adaptation » avec des pellets de cortisone, avec des injections d'hormone somatotrope, etc... Toutefois, l'A.C.T.H. n'a jamais déclenché des lésions comparables à celles constatées dans le syndrome d'adaptation.

Nous voyons donc la grande complexité des inter-relations fonctionnelles des hormones surrénaliennes et c'est sous un aspect dynamique, c'est-à-dire métabolique, qu'il faut envisager le problème : il est, par exemple, très intéressant de noter que Pincus et Hechtes ont pu démontrer la transformation de la désoxycorticostérone en composé F dans la cortico-surrénale.

Ces interrelations laissent supposer les difficultés que nous allons avoir pour explorer le fonctionnement de cette glande qui occupe actuellement une si grande place dans la pathologie moderne, surtout depuis Selye, et dont les hormones ont une telle importance dans la thérapeutique moderne.

Nous disposons de plusieurs tests de valeur très inégale pour apprécier son fonctionnement :

— Schématiquement, nous avons des épreuves *statiques* qui cherchent à mettre en évidence les perturbations entraînées par un dysfonctionnement cortico-surrénalien ;

— Et des épreuves *dynamiques* au cours desquelles on stimule la cortico-surrénale par un « stimulus » donné pour en doser la réaction par des « index » donnés.

Parmi les épreuves statiques, citons la tension artérielle, l'électro-cardiogramme, l'électro-encéphalogramme et les troubles métaboliques, minéraux et glucido-protidiques.

Parmi les épreuves dynamiques, signalons les tests de surcharge : eau, sels, glucides, etc..., mais surtout les « tests de Thorn » avec leurs modalités diverses que nous nous proposons d'étudier maintenant.

I

A) ÉLÉMENTS DU TEST DE THORN (25)

Le test de Thorn est basé sur la réponse du cortex surrénalien à une stimulation donnée.

Nous appellerons stimulus le moyen employé pour « stimuler » la cortico-surrénale, et « index » l'examen nous permettant de doser la réponse de la cortico-surrénale.

Le stimulus le plus intéressant est évidemment le stimulus physiologique, l'A.C.T.H., mais les difficultés de se procurer le produit et son prix de revient élevé ont amené certains auteurs, il y a quelques années, à en choisir d'autres, tels que l'adrénaline et l'adrénochrome, qui sont beaucoup moins chers mais aussi, comme nous le verrons, beaucoup moins spécifiques.

Pour mesurer les réactions de la cortico-surrénale, les index sont très délicats à déterminer. Thorn a d'abord retenu l'éosinopénie, puis le rapport acide urique/créatinine, et semble donner plus de valeur au dosage actuellement bien réglé techniquement des 17 C.S. urinaires qui sont le produit du catabolisme de substances nombreuses et mal connues, mais dans la genèse desquelles la cortico-surrénale a toutefois une très grande part. Il faut aussi signaler les cortico-stéroïdes dont le dosage est plus délicat et à l'étude desquels nous ne nous sommes pas attachés.

Nous étudierons successivement les deux éléments de ces tests : le stimulus et l'index de réaction.

Parmi les stimuli, nous retiendrons tout d'abord l'A.C.T.H.

L'A.C.T.H. est une hormone pure, extraite de la glande pituitaire, agissant sur le cortex surrénal dont elle provoque et entretient la sécrétion d'une manière plus ou moins complète.

Son action trophique sur la cortico-surrénale est facile à mettre en évidence, mais il est difficile d'en préciser le point d'application exact.

Chez un animal hypophysectomisé, la glomérulée de la cortico-surrénale est d'aspect normal ou augmentée d'épaisseur. Les fasciculée et réticulée sont hypoplasiques ; et l'A.C.T.H. injecté à un tel animal redonne aux cortico-surrénales leur aspect normal.

On note en effet une dissociation dans la réponse de la fasciculée et des autres zones de la cortico-surrénale. Cette dissociation existe déjà sur le plan clinique ; il n'est que de rappeler les différences symptomatiques du syndrome de Cushing et des syndromes surréno-génitaux.

Certains arguments expérimentaux abondent dans ce sens : l'animal hypophysectomisé survit et ne présente pas les troubles électrolytiques des animaux surrénalectomisés.

La glomérulée s'atrophie chez le rat quand on fait tous les jours des injections de désoxycorticostérone, de même quand on lui impose un régime pauvre en potassium et riche en sel de cuisine.

Au contraire, elle s'hypertrophie avec un régime pauvre en ClNa.

De plus, à l'occasion de vérifications nécropsiques chez des malades traitées longtemps par la cortisone, Sprague [26] a pu constater une atrophie de la fasciculée avec déplétion nette des lipides dans cette zone ; la glomérulée semblait normale.

Swann, Greep et Deane en ont conclu que :

1° La glomérulée fonctionne indépendamment de l'hypophyse et sécrète la désoxycorticostérone ;

2° Que les glucocorticoïdes (dont la cortisone) ont leur origine dans la fasciculée qui est contrôlée par l'A.C.T.H.

Mais ces conclusions ne sont pas définitives et si certains auteurs ont tendance à limiter cette dissociation, d'autres ont tendance à l'accentuer.

A. — Selye a voulu la limiter et considère les cellules de la glomérulée comme étant sous l'influence de l'A.C.T.H. : en effet, les surrénales énucléées ne conservant que leur capsule et une couche de cellules de la glomérulée, multiplient ces cellules sous l'influence de l'A.C.T.H. La différence de réaction de ces cellules à l'A.C.T.H. viendrait de leur différence d'âge (les plus jeunes, celles de la glomérulée, étant les plus insensibles).

B. — D'autres, au contraire, ont poussé la dissociation plus loin. Certains ont voulu faire correspondre une cortico-stimuline élective à chaque différenciation histo-chimique.

D'autres ont démontré qu'une préparation d'hypophyse lyophylisée (desséchée à vide et à basse pression) peut donner les mêmes résultats qu'une injection de désoxycorticostérone, chez les animaux à surrénales saines. Cette « L.A.P. » (1) contiendrait donc un facteur x hypophysaire qui déterminerait la sécrétion de désoxycorticostérone.

Signalons aussi que chez les enfants les cortico-surrénales excrètent un taux de corticoïdes équivalent à celui de l'adulte, mais non pas de 17 C.S. ; et elles répondent d'autre part à l'A.C.T.H. standardisé de l'adulte. Talbot pense qu'il existerait une cortico-stimuline qui ne ferait son apparition qu'à la puberté, ce qui n'est pas, semble-t-il, la seule interprétation possible de ces faits.

Quelles que soient les difficultés qu'on ait à comprendre le mécanisme d'action de cet A.C.T.H., on connaît aujourd'hui assez bien ce produit et on peut le préparer pur, en quantité relativement importante.

Préparation.

Ce fut Li qui, en 1943, isola l'A.C.T.H. à l'état pur, alors que dès 1926 Smith en avait soupçonné son existence. Thorn

(1) Abréviation de la préparation d'hypophyse lyophylisée.

et Hench en font les premières applications médicales qui se sont depuis considérablement étendues, conformément aux hypothèses de Selye relatives au syndrome d'adaptation.

Bien que la nature chimique de la fraction active de l'A.C.T.H. soit bien connue, l'hormone est encore actuellement d'origine extractive. On utilise les hypophyses des animaux de boucherie, en particulier celles des porcs, des moutons et des bœufs. On purifie les produits d'extraction en éliminant les autres stimulines et surtout les hormones du lobe postérieur de l'hypophyse (dont il reste d'ailleurs des traces dans certaines préparations).

Nature chimique.

Ainsi obtenu, l'A.C.T.H. est une substance protéique qui est instable en solution et c'est ce qui oblige à la présenter sous forme de poudre qu'on dissout au moment de l'injection.

Injectée, cette hormone va s'éliminer très vite et il faut multiplier les piqûres pour obtenir un effet continu.

Effets.

Chez l'homme, l'action de cet A.C.T.H. est variable selon la dose injectée :

1° A dose thérapeutique, ce sont les 11 oxystéroïdes qui augmentent considérablement dans le sang et cette sécrétion correspondrait à celle du « syndrome d'alarme » ;

2° A dose prolongée, l'effet minime sur la glomérulée et réticulée se fait alors sentir et il faut en tenir compte pour éviter les accidents d'un traitement trop long.

En effet, la glomérulée augmente sa sécrétion de désoxycorticostérone qui peut alors entraîner une hypertension artérielle ou des œdèmes.

La réticulée accroît sa sécrétion d 'androgènesdont les propriétés sur l'anabolisme protidique contrebalancent l'action des 17 hydroxycorticostéroïdes.

3° A dose nettement trop élevée, on peut noter chez la femme des signes de virilisme, dus aux androgènes surrénaux. De leur côté, les 11 glucocorticoïdes, sécrétés en trop grande quantité, peuvent entraîner de la glycosurie avec cétonurie.

Autres stimuli

Si l'A.C.T.H. ne pose plus de problèmes d'obtention à l'heure actuelle, il n'en allait pas de même il y a quelques années et beaucoup d'auteurs lui ont cherché un équivalent. Nous étudierons tout d'abord l'adrénaline et ensuite l'adrénochrome.

Adrénaline.

L'adrénaline a, pour Selye, un rôle primordial à jouer dans le stress et à ce titre-là serait assez indiquée pour explorer la sensibilité de la surrénale.

L'adrénaline, on l'avait déjà remarqué, détermine une chute d'éosinophiles et on l'utilisa pour les « Tests de Thorn ».

Différentes techniques furent adoptées, soit la voie I.M. (2 mg. à 8 h., 16 h., 20 h.), soit la voie I.V. Long injectait 1/4 de mg. d'adrénaline dilué dans 200 ou 250 cc. de sérum physiologique pendant une demi-heure.

Mais il restait très délicat d'expliquer le mécanisme d'action de ce produit.

Perrault précisait [21] :

— que l'adrénaline ainsi utilisée n'avait aucun effet sur la rate,

— mais se contentait d'émettre trois hypothèses pour ce qui est de son action au niveau de l'axe hypophyso-surrénalien.

Ces trois hypothèses sont les suivantes :

a) ou l'adrénaline agit sur l'hypophyse et détermine la sécrétion d'A.C.T.H.,

b) ou bien elle détermine une chute des hormones corticales dans le sang, ce qui déterminerait une augmentation réflexe d'A.C.T.H.,

c) ou encore l'adrénaline agit sur la cortico-surrénale et fait sécréter l'hormone corticale.

Laroche et Trémolières [14], en 1950, proposaient un nouveau mécanisme qui se déroulerait en trois temps :

1° L'augmentation du métabolisme au niveau des tissus, avec synergie de la thyroxine et des corticoïdes surrénaux, ce qui déterminerait une dépression en corticoïde du sang ;

2° D'où excitation hypophysaire ;

3° Et sécrétion d'A.C.T.H. qui excite la surrénale.

D'autre part, les résultats aussi sont difficiles à interpréter.

— En effet, l'adrénaline n'est pas spécifique et elle peut donner une éosinopénie chez un rat surrénalectomisé.

— Les chiffres obtenus sont très variables avec les doses d'adrénaline utilisées.

— Et nous voyons souvent ce test en contradiction avec la clinique et le test à l'A.C.T.H.

Ajoutons à cela que l'adrénaline est assez souvent mal tolérée (hypertension).

Adrénochrome.

C'est alors que Perrault, Vignaloux et Brieu, proposèrent une méthode plus facile à utiliser : il s'agit de l'injection de mono-semi-carbazone d'adrénochrome ; c'est un produit dérivé oxylé de l'adrénaline qui est stable et non hypertenseur. Il est en général bien toléré en perfusion ou à la seringue par voie intra-veineuse [21].

On injectait alors un 1/2 mg. de ce produit dilué dans 10 cc. de sérum physiologique par voie intra-veineuse en deux à trois minutes ; les résultats semblèrent être parallèles à ceux obtenus avec l'adrénaline.

Mais, en réalité, depuis qu'il est facile de se procurer de l'A.C.T.H. bien préparé, les tests à l'adrénaline et adrénochrome n'ont plus aucun intérêt, car il est actuellement admis que l'A.C.T.H. est le meilleur stimulus. Mais le meilleur index de l'activité surrénalienne reste encore à préciser.

Index

Thorn choisit successivement plusieurs index, dont les modifications étaient particulièrement nettes après injection d'A.C.T.H. et il étudia :

— l'index hématologique (éosinophiles) ;

— l'index métabolique : Ac Ur/Cr ;

— et enfin 17 C.S. et cortirostéroïdes.

Au point de vue hématologique, après injection d'A.C.T.H. chez un sujet normal, on note une chute d'éosinophiles et de lymphocytes avec une polynucléose. Thorn retint l'éosinopénie comme premier index.

La technique de la numération des éosinophiles est délicate et doit être suivie fidèlement, car la moindre erreur entraîne une modification des résultats très importante [28].

Les éosinophiles sanguins chez le sujet normal ne sont pas toujours à un taux constant, celui-ci varie au cours du nycthémère, à l'occasion d'une émotion, sans raison apparente, et ceci dans des proportions parfois considérables :

Renold note ainsi une chute aussi importante chez les barreurs que chez les rameurs.

D'autre part, l'éosinopénie n'est pas une réaction spécifique à l'A.C.T.H. ; de nombreux produits peuvent la déclencher : l'adrénaline (dont nous avons déjà parlé) et l'insuline, sont particulièrement connues pour cet effet. Peut-être ces produits agissent-ils par l'intermédiaire de l'axe hypophyso-surrénalien, au moins partiellement.

Quoi qu'il en soit, ce sont les 11 et 17 oxycorticostéroïdes qui donnent l'éosinopénie ; les 11 oxycorticostéroïdes sans fonction

alcool en C 17 la provoquent moins nettement et la désoxycorticostérone et les androgènes sont sans action. Pour Romani, cette éosinopénie se réaliserait peut-être grâce à une fuite tissulaire des éosinophiles [24].

Rappelons que certaines préparations d'A.C.T.H. contiennent plus ou moins de pituitrine qui risque de déterminer une éosinopénie pour son propre compte et de fausser ainsi la qualité de la réponse.

Malgré tous ces éléments assez complexes, Thorn considère comme normal un sujet qui présente une chute de 50 % du nombre des éosinophiles circulant après injection d'A.C.T.H., mais il ajoute aussi que la chute est fonction du taux de production et de destruction des éosinophiles. (Le taux de production élevé dans les réactions allergiques est au contraire bien diminué dans les hypothyroïdies et envahissements cancéreux.)

Index métabolique.

Thorn proposa aussi un test métabolique qui consiste en l'étude de la variation du rapport Ac Ur/Cr (1).

Pour Thorn, en effet, après injection d'A.C.T.H., l'acide urique augmente dans les urines, mais son taux est très influencé par la diurèse ; pour éviter cette erreur possible, il choisit le rapport Ac Ur/Cr, car, pour lui, la créatinine aurait une excrétion constante.

D'après Mach, on aurait bien une augmentation d'acide urique après injection d'A.C.T.H., mais aussi une chute de créatininurie de 20 % et on aurait en gros une augmentation de 50 % du rapport [9].

Mais le métabolisme de l'acide urique est complexe et ne dépend pas uniquement de la surrénale. Le test n'a donc aucune valeur dans les cas où la production d'acide urique est excessive : goutte, leucoses, etc... et, d'autre part, Coste [6] qui admet l'augmentation d'acide urique, n'est pas d'accord sur la chute

(1) Abréviation du rapport acide urique sur créatinine.

de créatinine et préférerait se borner à l'étude de la variation de l'acide urique.

Il est d'ailleurs inutile de poursuivre la critique de ce test, car Thorn lui-même n'y attache plus beaucoup de valeur et ne le considère que comme complément du test hématologique.

17 cétostéroïdes [25]

Nous étudierons plus longuement les 17 C.S. urinaires parce qu'ils semblent être un reflet plus direct de l'activité corticosurrénalienne et qu'ils ont fait l'objet de notre travail.

C'est Callow qui, le premier, isola certains stéroïdes urinaires grâce au réactif de Zimmerman.

Depuis ces travaux, Butenandt, Mason, Dobriner, Lieberman, Dingemanse ont pu identifier vingt 17 C.S. dont les principaux et les mieux connus sont l'androstérone, l'étiocholanolone, la 11 hydroxyandrostérone et la 11 céto-étiocholanolone.

Mais de ces 17 C.S. qui sont des produits d'élimination, quelle est leur origine, leur métabolisme et quelle est la place de la surrénale dans leur genèse?

Origine. — On considère actuellement que leur origine est double et qu'ils proviennent du testicule et des corticosurrénales.

A) *Testicule.* — Les travaux sur le testicule sont beaucoup moins importants que ceux concernant la surrénale. Néanmoins, on en a extrait et identifié la testostérone, des stéroïdes en C 21 et deux androstérols, en quantités très faibles, et il est fort probable que les effets heureux éprouvés par Brown-Séquard à la suite de ses injections d'extraits aqueux de testicules de chien furent uniquement d'ordre psychologique.

D'autre part, si on injecte à un homme 100 mg. de testostérone par jour, 40 à 45 % se retrouvent sous forme de 17 C.S. et grâce aux travaux de Gallagher, avec de la testostérone marquée, on sait que cette élimination se fait en 24 heures.

Nous savons aussi que chez l'homme 4 à 6 mg. de 17 C.S. ont pour précurseur les stéroïdes du testicule. Il est donc facile d'en conclure que le testicule sécrète en moyenne 15 mg. de testostérone par jour, dont le catabolisme donnera une part importante des 17 C.S. urinaires.

On a pu préciser la nature des catabolites urinaires de la testostérone. Dorfman signale l'androstérone, l'iso-androstérone et l'étiocholane 3 α ol 17 one. Dobriner signale un quatrième isomère.

De nombreux intermédiaires chimiques sont possibles entre la testostérone et ses catabolites. Certains furent vérifiés par Dorfman mais d'autres n'existent certainement pas physiologiquement, car leur injection donne des catabolites différents de ceux obtenus avec la testostérone.

Signalons aussi que la déhydro-iso-androstérone, catabolite possible, mais dont le taux urinaire n'est pas augmenté par une injection de testostérone, est certainement d'origine extra-testiculaire.

En résumé, le testicule sécrète en moyenne 15 mg. par jour de testostérone qui va se cataboliser pour donner 4 à 6 mg. de 17 C.S. Mais il y a d'autres substances qui en dehors des sécrétions testiculaires vont donner les 17 C.S. et c'est ici que la surrénale intervient.

B) *Surrénales.* — On connaît en effet la chute des 17 C.S. dans la maladie d'Addison et au contraire l'augmentation dans le syndrome adréno-génital.

Contrairement à la sécrétion testiculaire, nous avons pour la cortico-surrénale des hormones nombreuses et souvent assez mal connues.

1. — La *cortisone* a sur l'organisme des effets très inconstants.

a) Injectée à un *sujet normal*, elle a des effets variables. Schwartz s'exprime ainsi : « 100 mg. ne font pas forcément augmenter le taux des 17 C.S. ; 200 mg. l'augmentent assez régulièrement. » On a calculé d'autre part que 5 % seulement

de la cortisone injectée par voie intra-musculaire se catabolisent en 17 C.S. Par contre, la 11 déhydrocorticostérone qui n'a pas d'hydroxyle en C 17 et n'est pas catabolisée en 17 C.S., entraîne une diminution nette de leur taux d'excrétion.

Nous verrons au cours de la discussion de nos résultats ce que l'on peut tirer de ces faits.

b) Chez des *sujets malades*, les résultats sont aussi capricieux et semblent varier avec le taux initial :

— Chez l'addisonien, la cortisone augmente les 17 C.S. ;

— Chez les malades atteints d'hypertrophie congénitale des surrénales (déterminant un pseudo-hermaphrodisme ou une macro-génitosomie chez le garçon) et qui présentent un taux de 17 C.S. très élevé, la cortisone détermine une chute rapide des 17 C.S. qu'on maintient facilement avec de petites doses. Si on arrête le traitement, le taux des 17 C.S. remonte vers le taux initial en huit à dix jours (Lawson, Wilkins, Lewis).

2. — D'autre part, la *désoxycorticostérone* ne semble pas se cataboliser en 17 C.S. Elle donne du prégnandiol. Chez les addisoniens qui reçoivent seulement de la désoxycorticostérone il n'y a pas d'augmentation de 17 C.S. et sur le plan expérimental un lapin qui reçoit 500 mg. de désoxycorticostérone n'a pas d'augmentation de 17 C.S.

3. — Il est intéressant de signaler qu'il n'est pas prouvé que les *androgènes* cortico-surrénaux soient normalement l'origine principale des 17 C.S. urinaires.

Si nous reprenons le cas des hypertrophies surrénaliennes congénitales soignées par la cortisone et ayant retrouvé un taux de 17 C.S. normal [30], et si nous dosons le pouvoir androgénique des urines, nous voyons en moyenne que ce pouvoir a chuté de 90 %, alors que le taux des 17 C.S. avait chuté de 15 % ; ce qui prouve que la majorité des 17 C.S. urinaires chez un sujet normal ne sont pas d'origine cortico-surrénale.

Les examens révèlent aussi une chute du pouvoir œstrogénique des urines. Le cas est particulièrement intéressant quand il s'agit de virilisme chez la femme ou la fillette. En effet :

— Si la cortisone fait diminuer le pouvoir œstrogénique des urines,

— Elle agit d'autre part comme une hormone féminisante. Elle fait disparaître les érections et l'hypertrophie du clitoris et peut guérir l'acné ou la séborrhée. Elle développe en outre les seins et kératinise les cellules vaginales.

On peut en conclure, semble-t-il, deux faits (Grivaux) :

1° La cortisone inhibe les androgènes en excès ; mais,

2° Elle n'agit pas directement sur les récepteurs œstriniques.

C) Pour terminer ce chapitre, nous envisagerons *le problème des 17 C.S. chez la femme.*

a) Chez une femme normale :

— On sait que le taux est inférieur à celui de l'homme, il semble en effet que l'ovaire n'ait pas de part dans la genèse des 17 C.S., malgré les suggestions de Dingemanse (la castration n'affecte pas sensiblement le taux des 17 C.S. chez la femme).

b) Chez une femme enceinte :

— Malgré l'hypersécrétion de progestérone, il n'y a pas d'augmentation des 17 C.S. Dobriner a d'ailleurs pu montrer qu'après injection de progestérone, 5 % environ étaient catabolisés en prégnanolone et alloprégnanolone.

Métabolisme.

Si l'origine des 17 C.S. est difficile à préciser, leur métabolisme dans l'organisme est lui aussi mal connu.

Biskind et Mark avaient remarqué que les pellets de testostérone étaient peu actifs quand ils étaient placés dans la rate ; en effet, l'inactivation hépatique, dans ces conditions, est augmentée.

Samuels a étudié le catabolisme hépatique de la testostérone sur le plan du métabolisme cellulaire.

En présence de coupes de foie, 50 % de testostérone disparaissent en une heure et on retrouve des 17 C.S. en proportion variable.

Le foie cirrhotique dégrade moins aisément la testostérone, de même les foies carencés en tryptophane, en vitamine P, etc., sont moins actifs.

Signalons aussi que progestérone, désoxycorticostérone et cortisone sont catabolisées dans le foie mais moins rapidement. Nous ignorons encore leurs différents catabolismes.

Le foie a donc une fonction de neutralisation hormonale très importante. Il interviendrait en outre par sa fonction biliaire d'une façon encore mal connue.

Cantarow avait fait cette constatation pour des œstrogènes en 1942.

Avec des hormones marquées chez l'homme, on n'a pas noté d'excrétion biliaire de la testostérone, bien qu'elle ait été mise en évidence chez la souris.

Mais la cortisone marquée avec le « tritium » entraîne une excrétion biliaire de matériel radioactif.

En dehors du tissu hépatique, on sait peu de choses du rôle des autres tissus dans le métabolisme des 17 C.S.

On sait toutefois que le rein a la propriété de cataboliser la testostérone pour donner des 17 C.S. mais avec un rendemet trois fois moindre.

Après injections, on ne retrouve pas de testostérone marquée dans les surrénales, cerveau, vésicule séminale et testicule de la souris, et le cœur n'en contient que très peu.

En conclusion, nous essaierons de classer les différents 17 C.S. urinaires et nous verrons ensuite les rapports de ces 17 C.S. avec les androgènes.

a) *Classification.*

Les 17 C.S. urinaires ont donc une origine double : testiculaire et surrénalienne.

Mais comme nous avons pu le pressentir dans les cas d'hypertrophie surénalienne congénitale que nous avons cités, on peut, avec Talbot, distinguer deux sortes de 17 C.S. :

a) Ceux dont l'origine est constituée par des produits normaux qui possèdent des propriétés « *dermato-tropiques* », c'est-à-dire qui sont responsables de la pilosité axillaire et pubienne (et parfois aussi de l'acné), mais n'ont pas de caractères véritablement androgéniques.

b) Ceux qu'on trouve chez les femmes atteintes de virilisme ou chez les enfants frappés de précocité sexuelle et qui sont des stéroïdes cortico-surrénaux proprement *androgéniques* capables de provoquer chez la femme l'hypertrophie du clitoris, pilosité à topographie masculine, raucité de la voix, etc...

Cette classification peut nous permettre de comprendre les faits apparemment contradictoires que nous avons rencontrés et que nous rappelons ici :

— Chez la femme atteinte de virilisme, la cortisone fait chuter les 17 C.S. et se comporte comme une hormone féminisante.

— D'autre part, des femmes soumises à un traitement prolongé à l'A.C.T.H. peuvent présenter des signes de virilisme cutané (acne, hypertrichose), mais elles n'ont pas d'hypertrophie du clitoris ni de raucité de la voix (ce qu'un traitement à la testostérone peut au contraire faire apparaître).

Comment admettre que la cortisone puisse ainsi se comporter comme une hormone féminisante alors que l'A.C.T.H. peut agir comme une hormone virilisante?

La cortisone est féminisante cliniquement, mais en réalité elle inhibe les androgènes anormaux de la femme atteinte de virilisme et c'est non seulement la quantité des 17 C.S. qui diminue, mais encore la qualité qui en est modifiée : en effet, la chute

du taux des 17 C.S. porte essentiellement sur les 17 C.S. anormaux. D'ailleurs le virilisme de ces femmes est un virilisme global qu'on pourrait réaliser avec la testostérone.

L'A.C.T.H. est virilisante, car nous avons vu que cette hormone stimule la cortico-surrénale en sa totalité, mais à des degrés divers, elle est peu active sur les androgènes mais, à la longue, l'effet se fait sentir. Ajoutons qu'il s'agit d'un virilisme cutané avec des 17 C.S. normaux et que d'autre part il a été démontré expérimentalement que l'A.C.T.H. pur n'a aucun effet direct sur les organes sexuels secondaires.

Et nous pourrons conclure avec le schéma de Dingemanse et Huisin T'veld qui reconnaissent quatre sources différentes des 17 C.S. :

1. Testostérone,
2. Glucocorticoïdes,
3. Androgéno-protidique,
4. 17 C.S. anormaux.

b) *Rapports avec les androgènes.*

Nous venons de voir que les rapports des 17 C.S. avec les androgènes sont assez complexes et nous pensons qu'il est bon de les préciser maintenant :

1° L'activité androgénique n'est nullement mesurée par le taux global des 17 C.S. : une augmentation de ce chiffre ne correspond pas forcément à une hyper-androgénie et inversement on peut avoir une hyper-androgénie sans augmentation des 17 C.S.

Chez une femme atteinte d'arrhénoblastome avec virilisme, les 17 C.S. peuvent être normaux.

Une injection de méthyltestostérone qui est un androgène véritable détermine une chute des 17 C.S.

2° 17 C.S. et androgènes urinaires ne sont pas synonymes.

10 % des androgènes ne sont pas cétoniques et parmi les cétoniques certains sont inactifs (étiocholonalone), alors que l'androstérone est actif.

Néanmoins, Zarrow dit qu'il y a parallelisme entre androgènes et 17 C.S.

Dosage.

Le dosage des 17 C.S. urinaires n'est pas encore bien réglé et unifié à l'heure actuelle.

Schématiquement, dans chaque méthode, on retrouve trois temps : hydrolyse, extraction et évaluation colorimétrique. Les variantes se rencontrent surtout dans l'hydrolyse et l'extraction.

Les résultats sont évidemment assez différents.

Dorfman (méthode de Zimmerman modifiée par Holtorff et Koch) trouve chez l'homme normal un taux de 12,6 mg.

Avec cette méthode, il dose aussi les « 20 céto-stéroïdes ».

Callow trouve une moyenne de 9 mg. chez l'homme normal.

Pratiquement, pour l'homme, on considère comme normal un taux qui est placé entre 12,5 et 16,7 mg. par 24 heures.

Pour la femme, entre 7 et 12 mg.

Mais chaque laboratoire devrait préciser ses taux de normalité propre en donnant ses résultats.

Variations.

Quelle que soit la technique utilisée, on note des variations physiologiques assez importantes [13].

Au cours du nycthémère : le taux diminue au cours de la nuit ; on avait proposé ce taux des urines de la nuit comme taux d'excrétion basale, mais en réalité lui aussi est assez variable.

Un exercice augmente leur excrétion et ceci d'autant plus que le sujet est plus résistant. Certains en ont fait un test de résistance physique.

Selon le sexe, les différences sont bien connues. Entre hommes et femmes adultes, on note une différence de 5 mg. environ qui est due, nous l'avons vu, à la sécrétion testiculaire.

Chez l'homme castré, en effet, le taux de 17 C.S. est proche de celui de la femme.

Chez la femme, le cycle menstruel ne modifie pas l'excrétion des 17 C.S.

Au cours de la grossesse, avec la méthode de PINCUS, on ne note aucune modification du taux des 17 C. S. ; avec celle de ZIMMERMAN, on note une augmentation au neuvième mois due à l'augmentation des 20 céto-stéroïdes.

L'âge influe aussi considérablement sur le taux des 17 C. S.

— Chez le nouveau-né, l'excrétion est de 0,50 mg. par 24 heures ;

— Jusqu'à 8 ans, le taux est très faible ;

— De 8 à 15 ans, on a une augmentation progressive plus nette chez le garçon que chez la fille ;

— Vers 25 ans, la sécrétion est maximum ;

— Pendant la vieillesse, le taux diminue plus vite chez la femme que chez l'homme, sans tomber beaucoup au-dessous de la limite inférieure de la normale de l'adulte.

Signalons quelques cas particuliers bons à connaître pour interpréter convenablement un résultat :

— La nutrition joue un grand rôle. Chez trois femmes laissées quatre jours à jeun, l'excrétion diminue de 50 % et il faut une semaine d'alimentation normale pour retrouver une excrétion normale.

— Dans l'anorexie mentale, on a une chute nette avec des chiffres para-addisoniens de 17 C. S. ; peut-être s'agit-il d'une insuffisance hypophysaire secondaire?

— Chez les gastrectomisés et les hépatiques, on trouve une chute importante du taux des 17 C.S., qui est peut-être due à des troubles du métabolisme des stéroïdes.

Nous voyons donc que les causes de variations sont nombreuses ; celles-ci seront d'autant plus importantes que l'excrétion normale est plus abondante ; chez les sujets atteints

d'hyper-fonctionnement surrénalien, les écarts entre plusieurs dosages sont souvent supérieurs à 4 mg., qui est la limite inférieure proposée dans le test de Thorn. Il faut donc interpréter les chiffres pour ne pas faire d'erreurs trop importantes.

Cortico-stéroïdes [25].

Les 17 C.S. que nous venons d'étudier ne représentent toutefois qu'une partie des stéroïdes urinaires.

Dès 1931, on avait remarqué que les extraits urinaires contenaient à côté des androgènes, des stéroïdes à action biologique voisine des hormones cortico-surrénales (survie des animaux surrénalectomisés ou protection de ceux-là contre l'histamine et le froid).

On en conclut donc que les urines contiennent des substances analogues à la désoxycorticostérone et aux 11 oxycorticostéroïdes. Cette analogie fut utilisée pour le dosage de ces substances.

Dosage.

Il faut signaler que ces produits n'ont aucune action minéralorégulatrice car leurs composants doivent avoir une action opposée sur les électrolytes.

Mais ce fut à un test biologique, la néoglucogénèse hépatique chez la souris, qu'on s'adressa tout d'abord pour doser ces substances ; ces dosages étaient très délicats et nécessitaient un lot de souris très important.

Actuellement, ce sont des techniques biochimiques qui sont utilisées. Elles sont nombreuses et aucune n'est spécifique de la fonction oxygénée en C 11. Il est donc faux de parler de dosage des 11 oxy-stéroïdes. Il vaut mieux dire dosage des cortico-stéroïdes urinaires. De plus, comme pour les 17 C. S., il faudrait toujours donner le nom de la méthode utilisée avec les résultats.

Nature.

Les cortico-stéroïdes sont beaucoup moins bien connus que les 17 C.S.

Dobriner isole 11 stéroïdes à 21 atomes de carbone. Ils sont oxygénés en C 11 et ont une chaîne latérale α cétolique qui sert à doser ces cortico-stéroïdes dans les méthodes courantes.

Schneider extrait le corps E et à des taux plus faibles la 17 hydroxycorticostérone et la tétrahydro E.

Leur cycle dans l'organisme est aussi mal précisé.

— La cortisone intra-musculaire n'augmente le taux des cortico-stéroïdes que si elle est injectée à doses assez importantes à un sujet normal (200 à 300 mg.) ou à doses plus faibles chez un addisonien, parce qu'il n'y a qu'un à deux pour cent de la quantité injectée qui se catabolise en cortico-stéroïde et que d'autre part, l'injection freine la sécrétion surrénalienne.

— La désoxycorticostérone et la progestérone ne sont certainement pas à l'origine de cortico-stéroïdes, car leur injection ne modifie pas leur taux d'excrétion.

Nous ne savons rien non plus du métabolisme tissulaire de ces cortico-stéroïdes.

Résultats.

Malgré toutes les difficultés techniques que rencontrent ces dosages, voici les résultats qui ont pu être obtenus.

Le taux normal trouvé avec la méthode de Heard et Sobel, qui est la plus simple, est de 1 à 2 mg. par 24 heures. Mais les variations sont ici très importantes et il faudrait trois ou quatre mesures pour être sûr d'un résultat.

Variations.

Le taux varie avec le nycthémère et avec l'effort qui augmente son excrétion.

L'âge joue aussi un grand rôle :

— Le nouveau-né a des traces de cortico-stéroïdes dans les urines ;

— A 7 ans, le taux définitif est atteint ;

— A partir de 60 ans, le taux décroît.

Le sexe ne fait pas varier les cortico-stéroïdes (sauf par la méthode de Talbot), mais chez la femme enceinte, on a une augmentation à partir du 25e jour, une chute partielle vers le 120e jour et un nouveau clocher jusque vers le 200e jour. Ces variations viennent uniquement de la surrénale qui s'hypertrophie pendant la grossesse.

L'état de nutrition joue aussi un grand rôle.

Chez les sujets soumis au jeûne et au froid, on note une augmentation passagère de cortico-stéroïdes au 3e jour.

Dans l'anorexie mentale, il y a parfois une chute des cortico-stéroïdes mais souvent aussi une augmentation.

En conclusion, les techniques de dosage des cortico-stéroïdes sont délicates, les variations du taux d'excrétion très importantes, et ainsi l'interprétation d'un test basé sur leur dosage est encore très délicate...

17 C.S. et cortico-stéroïdes.

Pour terminer ce chapitre, nous ferons un bref parallèle entre les 17 C.S. et les cortico-stéroïdes. Dans beaucoup de travaux qui traitent du test A.C.T.H. - stéroïdes urinaires, on peut lire que les réponses des 17 C.S. et cortico-stéroïdes sont à peu près parallèles. Mais il faut néanmoins savoir :

— Que le taux des 17 C.S. augmente jusqu'à 25 ans, tandis que celui des cortico-stéroïdes est à son maximum à 7 ans ;

— Pour les 17 C.S. on a une différence de 5 mg. entre le taux de l'homme et celui de la femme et la grossesse ne modifie pas leur taux d'excrétion ;

— Pour les cortico-stéroïdes, au contraire, le dosage est comparable dans les deux sexes, mais la grossesse augmente beaucoup leur excrétion ;

— Pour les 17 C.S., le jeûne et l'anorexie mentale entraînent une chute de leur taux, alors que celui des cortico-stéroïdes augmente fréquemment.

B) TECHNIQUE

Thorn s'attacha tout d'abord à l'étude de l'éosinopénie. Il mit ensuite au point les tests basés sur les variations du taux des 17 C.S. urinaires après injection d'A.C.T.H.

I. — Dans le test de Thorn de quatre heures, c'est l'éosinopénie qu'on utilise comme index. La technique en est la suivante :

— Sujet à jeun : numération d'éosinophiles ;

— Injection d'A.C.T.H. : 25 mg. par voie intra-musculaire. Le sujet peut alors prendre son petit déjeuner ;

— Quatre heures après, nouvelle numération.

Chez l'homme normal, la chute minimum est de 50 % et maximum 70 %.

Chez l'addisonien : 7 %, chez l'hypopituitaire : 31 %.

S'il n'y a pas de chute, Thorn propose que l'on donne 50 mg. de cortisone *per os* et que l'on cherche l'éosinopénie ; s'il y a chute, le déficit est bien surrénalien.

II. — Nous étudierons plus longuement les tests A.C.T.H.-stéroïdes urinaires et essentiellement ceux qui utilisent le dosage des 17 C.S.

Le premier test proposé par Thorn est le suivant :

— Dosage des 17 C.S., 24 heures avant l'injection ;

— Injection de 25 mg., puis de 10 mg. toutes les six heures, par voie intra-musculaire, d'A.C.T.H. ;

— Nouveau dosage des 17 C.S. dans les urines des 48 heures, qui ont suivi l'injection.

D'après Thorn, on aurait une augmentation moyenne de 4 à 9 mg. par jour. Lièvre, toutefois, présente quelques objections à ce test :

— Nous avons vu que le chiffre de 4 mg. était parfois dépassé par les variations spontanées du taux des 17 C.S. et qu'il ne convenait pas quand leur taux initial était bas. Mieux vaudrait parler en pourcentage, qui serait alors de 20 % environ.

- Les réponses sont parfois retardées et dépassent les 48 heures de l'épreuve.

— Le test est parfois négatif malgré un bon résultat clinique obtenu ultérieurement avec un traitement à l'A.C.T.H.

Thorn a alors proposé deux nouvelles techniques : le test des 48 heures et le test des 8 heures.

Le test des 48 heures utilise comme index les 17 C.S. et l'éosinopénie, et comme stimulus l'A.C.T.H. intra-musculaire à raison de 10 mg. toutes les six heures. La technique est la suivante :

— La veille de l'épreuve, dosage des 17 C.S. et corticostéroïdes sur les urines de 24 heures.

— Le jour de l'épreuve, à 10 h., numération d'éosinophiles et aussitôt injection de 10 mg. à renouveler toutes les 6 heures pendant 48 heures.

— Le surlendemain, à 8 h. du matin, numération d'éosinophiles et dosage des 17 C.S. et corticostéroïdes dans les urines de la journée.

D'après Thorn, les résultats sont comparables pour ce qui est de l'éosinopénie, avec ceux du test précédent, mais l'augmentation des 17 C.S. est plus nette : 10 mg. chez l'homme normal, 3,5 mg. chez l'hypopituitaire et 0,3 mg. chez l'addisonien.

Les corticoïdes urinaires augmentent encore plus nettement que les 17 C.S.

En fait, une réponse normale au test des 48 heures prouve un fonctionnement normal de la surrénale mais une réponse anormale ne prouve pas forcément un dysfonctionnement, car on peut avoir des réponses retardées.

Dans ce cas, un problème se pose : faut-il poursuivre l'épreuve?

— l'examen risque de devenir onéreux et impraticable,

— et il faudrait connaître le temps limite au bout duquel une surrénale normale devrait enfin libérer ces 17 C.S.

Certains ont considéré cette réaction retardée comme une orientation thérapeutique (cortisone).

Ce test de 48 heures est assez satisfaisant, mais il immobilise le sujet pendant une durée de cinq jours, ce qui rend son emploi difficile.

Thorn a alors proposé le test de 8 heures avec perfusion intraveineuse. Techniquement, on pratique une perfusion de 20 mg. d'A.C.T.H. dans 500 cc. de sérum physiologique durant 8 heures.

On dose la réaction surrénalienne avec l'éosinopénie, les 17 C.S. et les corticostéroïdes.

La répétition de cette épreuve est possible.

Cette dernière méthode semble actuellement la meilleure :

— la durée de l'épreuve est brève,

— la dose faible de l'A.C.T.H. injecté progressivement semble amener la surrénale à son maximum fonctionnel.

En conclusion de ces deux tests, il semble qu'une injection d'A.C.T.H. détermine une augmentation des 17 C.S.

Néanmoins, certains faits ont attiré notre attention et nous avons entrepris de vérifier les variations des 17 C.S. après A.C.T.H. en faisant en même temps un contrôle hématologique.

II

A) RECHERCHES PERSONNELLES

Voici les conditions que nous avons choisies pour faire cette vérification de l'action de l'A.C.T.H. sur le taux urinaire des 17 C.S.

Les sujets choisis ont été des jeunes gens en bonne santé ou des sujets exempts de tout stress ; pour éviter les erreurs grossières nous avons fait faire systématiquement une vitesse de sédimentation avant de commencer l'épreuve. Nous avons choisi uniquement des adultes jeunes et de sexe masculin, au nombre de 30 environ.

Les examens demandés furent ainsi exécutés :

— Les 17 C.S. furent dosés dans leur majorité par le même laboratoire, celui de la clinique d'obstétrique du Professeur Rivière, selon la technique de Salter et Cohen.

— Les examens hématologiques furent exécutés par plusieurs laboratoires : celui de l'hôpital militaire Robert-Picqué, celui de l'hôpital Tastet-Girard, et entin celui de l'hôpital des Enfants.

L'A.C.T.H. employé fut l'A.C.T.H. Choay et l'A.C.T.H. Armour.

Nous avons utilisé, de la Maison Choay, son A.C.T.H. ordinaire à 25 et 50 mg.

Quant à l'A.C.T.H. Armour, nous n'avons utilisé que la présentation ordinaire à 25 mg.

Toutes les injections ont été faites intra-musculaires.

Schéma.

Le schéma de tous nos examens fut le suivant :

La veille de l'examen, ou l'avant-veille, dosage des 17 C.S. dans les urines de 24 heures (par exemple de 8 h. du matin à 8 h. le lendemain matin) et mesure de la vitesse de sédimentation.

Le jour de l'examen :

— Le sujet reste à jeun jusqu'à 8 h. du matin ; toutefois, à 6 h., on lui fait boire 200 cc. d'eau.

— A 8 h. :

Formule et numération avec numération des éosinophiles ;

On fait aussitôt l'injection d'A.C.T.H. ;

On laisse le malade prendre son petit déjeuner (café au lait sans pain) et on garde les urines pour le dosage des 17 C.S. ;

On laisse le malade à jeun jusqu'à midi.

— A midi : nouvelle formule et numération et deuxième numération d'éosinophiles.

— Le malade prend son déjeuner après cette nouvelle série d'examens.

— Premier jour après l'injection, on prélève les urines pour le dosage des 17 C.S. et on donne un nouveau bocal pour les urines des 24 heures suivantes.

— Deuxième jour après l'injection d'A.C.T.H. : dernier prélèvement d'urines.

Nous avons quelquefois fait une vérification le cinquième ou sixième jour après la piqûre.

Variantes.

Nous avons été amené à modifier fréquemment ce schéma en raison des difficultés matérielles inévitables et aussi pour essayer de rendre nos résultats plus démonstratifs.

Nous avons changé d'A.C.T.H. pour comparer les réactions cliniques des sujets et les résultats obtenus.

Les doses ont été modifiées. Elles s'étagent entre 10 et 50 mg. par jour, à raison d'une seule piqûre le matin, intra-musculaire.

Nous avons aussi changé le rythme des piqûres :

— soit une seule injection avec plusieurs dosages les jours suivants (17 C.S., examen hématologique) ;

— soit une série de trois injections pendant trois jours à raison d'une injection par jour, avec examen tous les jours, en poursuivant les dosages des 17 C.S. après la troisième injection.

Dans nos derniers examens, nous avons aussi fractionné les urines de la première journée en deux parties inégales pour essayer de préciser la rapidité d'excrétion des 17 C.S. Nous avons réparti les urines dans deux bocaux, le premier qui recueillait les urines de 8 h. à midi, et le deuxième de midi à 8 h.

Pour le jeûne de nos sujets, nos exigences ont aussi évolué. Au début, nous demandions un jeûne strict jusqu'à parfois une ou deux heures de l'après-midi, quand les piqûres ne pouvaient être faites que vers 9 ou 10 heures du matin, ce qui était assez pénible pour le patient et en réalité assez mal suivi. Nous avons donc été amené à tolérer le café au lait avec quelquefois une biscotte après la piqûre du matin et il ne semble pas que les résultats en aient été sensiblement modifiés. Ce jeûne n'a d'ailleurs d'intérêt que pour les examens hématologiques et à chaque fois que nous n'avons dosé que les 17 C.S. nous avons laissé le sujet à un régime normal.

Résultats.

Voici quels ont été nos résultats :

Clinique. — Tout d'abord, sur le plan clinique, les injections furent en général bien tolérées. Nous signalerons toutefois que l'A.C.T.H. Choay, surtout à la dose de 50 mg., donne lieu

à certains incidents. Les sujets accusent un léger malaise, avec angoisse, sensation de froideur des extrémités. Ils sont pâles et tachycardiques. Ces troubles sont de courte durée, mais rendent le malade méfiant et ne facilitent en rien les explorations ultérieures.

Albeaux-Fernet [1] signalait déjà ces faits et les attribuait à la présence dans cette préparation d'un peu de lobe postérieur de l'hypophyse.

Au niveau de l'injection, certains malades ont accusé une douleur qui persistait deux ou trois jours.

Hématologie. — Sur le plan des examens hématologiques, nous passerons rapidement sur les numérations d'éosinophiles que nous avons été amené souvent à faire faire dans des conditions défavorables et nous examinerons plus à loisir les formules et numérations globulaires.

Quand les numérations d'éosinophiles ont pu être faites dans de bonnes conditions, nous avons retrouvé une chute de ceux-ci avec un taux voisin de 50 %.

Voici nos résultats de formules et numérations globulaires, qui, faits par plusieurs laboratoires, sont en général concordants (*voir tableau*) :

De ces chiffres, nous pouvons tirer les conclusions suivantes :

— Leucocytes :

Nous avons dans tous les cas une augmentation constante et souvent considérable du nombre des leucocytes.

Cette augmentation est plus nette avec 50 mg. qu'avec 25 mg. d'A.C.T.H. :

— Avec 50 mg., elle oscille entre 15 et 300 %, avec une moyenne de 95 % ;

— Avec 25 mg., elle oscille entre 10 et 225 %, avec une moyenne de 75 %.

Au cours des séries à 50 mg. d'A.C.T.H., il semble que le taux de base des leucocytes baisse progressivement, mais

	SANG					URINES
	Leucocytes	P. N. %	Eosino %	Lympho %	Mono %	17 C.S.
	A) Injection unique intra-musculaire					
	I. — 25 mg.					
	(A.C.T.H. Choay)					
Bas.	6.000-12.200	64-81	1 - 0	28-11	7 -7,5	4,2-4,5
Las.	8.600-11.400	47-72	6,3- 1	38-26	6,5- 1	3,6-6
Dum.	9.800-11.400	59-83	2 - 2	30-11	9 - 4	5,8-6,6
Las.	7.000-18.000	56-60,3	2 -11	31-10	11 -10	7,6-5,6
Vad.	7.200-13.200	54-73	8 -7,3	29-12	9 - 3	8,7-3,5
	(A.C.T.H. Armour)					
Br.	6.000-12.600	32-65	4 - 1	60-30	2 - 4	12 -2
1er jour après celui de l'injection	»	»	»	»	»	5,5
2me jour après celui de l'injection	»	»	»	»	»	6
	II. — 50 mg.					
	(A.C.T.H. Choay)					
Mar.	6.800-27.000	68-90	0 -1	27 -0	5-2	7,3- 5,6
Pur.	4.800-11.400	22-56	6 -10	54 -26	18-8	6 - 4
Cob.	7.600-13.400	51-80	2,5-4,5	26 -14	20-1	12,3- 7,6
Phe.	12.400-16.800	52-76	1,5- 4	40,5-15	6-5	11,6-10
Mic.	5.000-13.000	38-89	4 - 1	42 - 8	16-2	9 -11,25
Gut.	4.600- 6.200	63-74	10 - 3	26 -21	2-2	»
Lal.	8.200-19.800	54-73	7 - 3	26 -23	13-1	»
Azi.	8.200-17.800	65-84	3 - 1	29 -12	33	13,3- 2,25
Mar.	»	»	»	»	»	6,8- 6
	(A.C.T.H. Armour)					
Bru						
Avant l'injection	»	»	»	»	»	6
Après injection du 1er jour	»	»	»	»	»	1
1er jour après celui de l'injection	6.400-12.800	53-83	5-3	31-10	10-6,4	1
2me jour après celui de l'injection	»	»	»	»	»	1,8

B) Série de trois jours. avec une injection intra-musculaire chaque matin.

	SANG					URINES
	Leucocytes	P. N. %	Eosino %	Lympho %	Mono %	17 C.S.
			(A.C.T.H. Choay)			
Fas...						
Avant injection	»	»	»	»	»	9
Après injection du 1er j.	»	»	»	»	»	3,8
Après injection du 2e j.	9.000-20.600	56-72	0,5-0,5	34-26	8,3-1,5	4
Après injection du 3e j.	8.400-26.800	54-77	1 -0,5	39-26	6 -60	6,7
3e j. *après celui de la dernière injection*	»	»	»	»	»	8,8
Cas...						
Avant injection	»	»	»	»	»	14
Après injection du 1er j.	»	»	»	»	»	8,5
Après injection du 2e j.	10.400-18.800	63-79	3 -1,5	30-14	-50	5
Après injection du 3e j.	13.800-24.600	51-91	4 -0	32- 8	12,5- 1	3,5
3e j. *après celui de la dernière injection*	»	»	»	»	»	8
Bul...						
Avant l'injection	»	»	»	»	»	13
Après injection du 1er j.	»	»	»	»	»	9,5
Après injection du 2e j.	12.800-26.600	67-83	1,5-1	20- 8	10 - 8	10
Après injection du 3e j.	»	»	»	»	»	6
2e j. *après celui de la dernière injection*	»	»	»	»	»	7,8
Dey...						
Après inject. du 1er j.	4.000- 4.400	52-60	»	39-20	»	»
Après inject. du 2e j.	3.800- 5.800	55-60	»	45-38	»	»
1er j. *après celui de la dernière injection*	4.600- 3.800	53-81	»	41-16	»	»
			(A.C.T.H. Armour)			
Fau...						
Avant l'injection	»	»	»	»	»	8
Après injection du 1er j.	8.200-16.200	61-73	14-7	22-14	3-6	4
Après injection du 2e j.	10.000-15.800	61-77	12-5	26-14	1-4	6
Après injection du 3e j.	7.200- 8.200	52-73	16-7	24-13	8-7	7
1er j. *après celui de la dernière injection*	»	»	»	»	»	11
2e j. *après celui de la dernière injection*	»	»	»	»	»	8
Esp...						
Avant l'injection	»	»	»	»	»	9
Après injection du 1er j.	8.800-15.000	50-67	5-5	30-20	15- 8	1,6
Après injection du 2e j.	8.400- 8.800	58-69	3-5	30-10	11-10	8,4
Après injection du 3e j.	10.800- 9.400	57-61	7-4	28-23	8-12	9,6
2e j. *après le jour de la dernière injection*	»	»	»	»	»	6
15 j. *après la dernière injection. Contrôle*	»	»	»	»	»	9

B) Série de trois jours, avec injections intra-musculaires d'A.C.T.H. chaque matin

II. — 50 mg.

	SANG					URINES
	Leucocytes	P. N. %	Eosino %	Lympho %	Mono %	17 C.S.
			(A.C.T.H. Choay)			
Car...						
Avant injection	»	»	»	»	»	6
Après injection du 1er j.	»	»	»	»	»	5,8
Après injection du 2e j.	8.400-16.000	56-68	2-4	36-23	6-4	4,7
Après injection du 3e j.	6.200-13.800	70-73	6-1	19-19	5-7	6
1er j. *après celui de la dernière injection*	»	»	»	»	»	traces
Bac...						
Avant injection	»	»	»	»	»	5
Après injection du 1er j.	»	»	»	»	»	4,3
Après injection du 2e j.	11.000-17.800	31-75	»	48-15	18-5	4,4
Après injection du 3e j.	8.400- 5.800	52-72	»	35-22	11-6	4,5
1er j. *après celui de la dernière injection*	»	»	»	»	»	traces
5e j. *après celui de la dernière injection*	»	»	»	»	»	3,8
Pol...						
Avant injection	»	»	»	»	»	10,6
Après inject. du 1er j.	»	»	»	»	»	9
Après inject. du 2e j.	18.400-22.200	70-78	0,5-1	28-20	1-1	12,6
2e j. *après celui de la dernière injection*	»	»	»	»	»	10,4
Ben...						
Avant injection	»	»	»	»	»	15
Après injection du 1er j.	»	»	»	»	»	4,9
Après injection du 2e j.	16.600-22.800	88-88	1-1,5	10-9	1-1,5	11,9
Après injection du 3e j.	»	»	»	»	»	13,6
1er j. *après celui de la dernière injection*	»	»	»	»	»	13,4
Cou...						
Avant l'injection	»	»	»	»	»	»
Après injection du 1er j.	4.800- 5.400	38-40	»	51-48	6-12	»
Après injection du 2e j.	2.800- 8.200	22-82	»	78-17	2- 4	»
Après injection du 3e j.	2.200- 7.400	9-51	»	84-45	»	»
6e j. *après celui de la dernière injection*	5.200	59	3	26	12	»

C) Urines fractionnées

Une seule injection intra-musculaire d'A.C.T.H.

(A.C.T.H. Choay)

A de 8 à 12 h.
B de 12 h. à 8 h.
C concentration en 17 C.S. des échantillons.

10 mg.

Avant injection 3,6

Injection du 1er jour

Échantillons { A.. 0,6 - (C .. 4) { 7,350 au total
Échantillons { B . 6,75 - (C .. 9) { 7,350 au total

1er j. *après celui de l'injection.* — 3,6

50 mg.

Avant injection 9

Injection du 1er jour échantillon :

A ..... 2,4 (C ..... 16)

B..... ? - ?

l'augmentation après chaque injection persiste et souvent à un taux supérieur.

— Formule :

Si on considère maintenant la formule, on voit que les polynucléaires augmentent considérablement et que les éosinophiles en général décroissent.

D'autre part, on note aussi une chute des lymphocytes et des monocytes.

La polynucléose est nette et constante :

— Avec les doses de 50 mg. d'A.C.T.H., l'augmentation oscille entre 10 et 150 %, avec une moyenne de 58 % ;

— Avec les doses de 25 mg. d'A.C.T.H., l'augmentation oscille entre 10 et 100 %, avec une moyenne de 35 %.

Les éosinophiles chutent, mais pas d'une façon absolument constante et souvent avec un taux assez faible.

Nous ne ferons pas le calcul du pourcentage, car les chiffres sont ici trop bas et nous signalerons seulement que sur 30 examens dont nous avons les résultats, nous avons 13 cas où le taux augmente ou reste stable ; le taux des chutes est d'autre part assez faible.

Les lymphocytes font aussi une chute qui est plus constante et plus notable dans nos résultats que celle des éosinophiles :

— Pour les injections de 50 mg. d'A.C.T.H., on a une moyenne de chute de 48 % ;

— Pour les injections à 25 mg. d'A.C.T.H., on a un pourcentage moyen de 51 %, ce qui est en gros équivalent.

Pour les monocytes, les chiffres sont aussi trop faibles pour donner un pourcentage valable : sur les 34 examens que nous avons eus, nous notons 13 cas où les monocytes augmentent ou restent constants.

Il faut signaler que ces cas ne correspondent jamais, sauf une fois, à l'augmentation des éosinophiles. (Il y aurait peut-être un balancement monocytes-éosinophiles?)

Nous constatons, d'autre part, que la chute de ces monocytes est plus nette avec 50 mg. qu'avec 25 mg. d'A.C.T.H.

En conclusion de notre travail sur les examens hématologiques après injection d'A.C.T.H., nous pouvons dire que :

— La leucocytose est constante, nette et grossièrement proportionnelle à la dose d'A.C.T.H. injectée ;

— L'on constate une augmentation constante et nette des polynucléaires neutrophiles grossièrement proportionnelle à la dose injectée ;

— Et une chute des lymphocytes moins nette et peu sensible aux variations de posologie de l'A.C.T.H. injecté.

Restent les chutes d'éosinophiles et monocytes qui sont inconstantes et peu nettes.

Stéroïdes urinaires

Voici maintenant les résultats des 17 C.S. que nous avons pu recueillir (*voir tableau*).

Nous pouvons en conclure que :

1° Si les 17 C.S. sont à un taux inférieur à la normale chez un homme sain d'apparence, une injection d'A.C.T.H., surtout si la dose est faible (10 à 25 mg.) et progressivement croissante, amène une augmentation de leur taux.

Si le taux est normal, l'A.C.T.H. détermine plus volontiers une chute immédiate des 17 C.S., surtout si la dose injectée est plus importante (50 à 100 mg.).

2° Dans les « séries », nous avons remarqué :

a) Qu'on peut avoir une augmentation progressive du taux des 17 C.S., ce qui est rare chez l'homme normal ; qu'on peut voir une chute progressive, surtout avec les doses de 25 mg. d'A.C.T.H. et qu'on peut constater aussi une chute brusque avec remontée progressive dépassant le taux initial surtout avec les doses de 50 mg. ;

b) Après la dernière injection de la série, on note un retour progressif vers le taux initial, en suivant une courbe croissante ou décroissante.

3° En fragmentant les urines du premier jour, il semble que les doses faibles agissent avec un certain temps de latence, tandis que les doses plus élevées agissent rapidement et déterminent une augmentation brusque des 17 C.S. qui peut être suivie d'une chute secondaire.

Malheureusement, nous n'avons pas pu poursuivre nos recherches dans cette ligne et nous n'avons pas assez de résultats pour en tirer des conclusions valables.

B) DISCUSSIONS DES RÉSULTATS

Mac Intosh fit des tests de Thorn à une douzaine de patients présentant des tumeurs hypophysaires intra et extra sellaires. Il trouva 4 réponses pathologiques avec le test hématologique, 3 avec le rapport Ac. ur./Cr., 11 avec les 17 C.S. et 10 avec les corticoïdes urinaires [25].

Nous voyons donc que la valeur des index utilisés n'est pas encore parfaitement déterminée et qu'il est nécessaire d'interpréter les résultats que nous avons obtenus.

Nous examinerons tout d'abord les résultats hématologiques pour étudier plus longuement par la suite les dosages de 17 C.S.

Au point de vue hématologique, on retrouve dans tous les travaux la chute des éosinophiles et des lymphocytes, tout en accordant moins de valeur à la chute de ces derniers.

Bricaire et Mathieu de Fossey notent [12] de leur côté, une augmentation importante des polynucléaires se situant aux environs de 45 % chez les sujets sains. Mais assez peu de travaux parlent de l'augmentation des leucocytes qui nous a particulièrement frappé.

Bliss et M.-D. Don [3] ont toutefois étudié les variations des leucocytes circulants et des stéroïdes sanguins après injection intra-veineuse d'A.C.T.H. à dose croissante :

— Ils notent une augmentation nette et constante des leucocytes dont le taux varie avec la posologie employée. Leurs numérations présentent un maximum vers la quatrième heure, mais cette leucocytose n'est observée qu'à partir de la dose de 1 mg. d'A.C.T.H.

Les auteurs signalent en outre qu'il n'y a aucun parallélisme entre les stéroïdes corticaux sanguins et la leucocytose :

— La numération des leucocytes réagit en effet à des doses plus élevées que le taux des cortico-stéroïdes sanguins ;

— L'augmentation des leucocytes est plus tardive que celle des cortico-stéroïdes ;

— Et leur accroissement n'est pas toujours quantitativement parallèle à celui des cortico-stéroïdes.

Et nous pouvons conclure avec Bliss que les éosinophiles sont trop sensibles à l'A.C.T.H., que la chute lymphocytaire n'est pas assez nette et que la leucocytose, bien que très fidèle, ne peut pas être considérée comme un test quantitatif des réactions surrénaliennes.

Pour ce qui est du taux des variations des 17 C.S., les avis ne sont pas concordants. Thorn nous apprend qu'après injection d'A.C.T.H. on doit avoir 48 heures plus tard une augmentation de 4 mg. de 17 C.S. (les injections pratiquées sont faites toutes les 6 heures à la dose de 10 mg.). Gordon note aussi que sur 28 cas pris parmi les malades atteints d'affections diverses, il a relevé 24 cas où on a retrouvé une augmentation des 17 C.S. (là aussi les injections étaient pratiquées toutes les 6 heures pendant 48 heures). De Gennes signale aussi une augmentation de 17 C.S. après injection de 25 mg. d'A.C.T.H.

Tous ces faits semblent s'opposer aux résultats que nous avons obtenus ; mais nous pouvons signaler plusieurs éléments qui diffèrent dans les conditions de travail :

1° Les sujets qui ont fait l'objet des travaux précédents sont en général des malades avec un taux de 17 C.S. initial plus ou moins élevé ;

2° Les doses injectées sont souvent élevées (doses thérapeutiques), mais surtout ce sont des doses fractionnées dont nous verrons tout l'intérêt ultérieurement ;

3° Le dosage des 17 C.S. se fait dans les travaux signalés sur des échantillons d'urine prélevés assez tardivement (48e heure) ou qui intéressent une période assez longue après le début du traitement.

Dans ces cas, plusieurs mécanismes ont eu le temps d'entrer en jeu et nous ne dosons alors que la résultante de ces différents facteurs.

Au contraire, ce qui caractérise notre travail, ce sont les faits suivants :

— Nous avons des sujets en bonne santé ;

— Qui ont subi une injection unique intra-musculaire d'A.C.T.H. dans les 24 heures ;

— Et chez qui on a pratiqué des dosages de 17 C.S. précoces et parfois répétés dans les 24 heures sur plusieurs échantillons.

D'autre part, certains travaux ont fait état de résultats à première vue surprenants.

D'après Mathé [2], l'A.C.T.H. diminue, puis augmente le taux des 17 C.S. urinaires, tandis qu'il augmente puis diminue le taux des corticostéroïdes.

Pour Sprague et Power [26], la variation des 17 C.S. après A.C.T.H. est fonction de leur taux initial ; chez un malade avec un taux de 17 C.S. normal, on observe une chute initiale qui se répare secondairement.

Lièvre [17'] publie huit observations. Dans quatre cas on observe une chute des 17 C.S. aussitôt le début du traitement, chute suivie d'une réascension plus ou moins tardive ; dans deux observations, on note une ascension immédiate et dans deux cas il est impossible de se prononcer car le dosage des 17 C.S. après A.C.T.H. a été pratiqué sur les urines des deux ou trois premiers jours. L'auteur classe ces résultats en : « positifs immédiatement », « retardés » et « négatifs » ; il faut savoir, en effet, que la surrénale peut attendre neuf jours avant de réagir (réaction retardée) et ce fait limite considérablement la valeur du test de Thorn de 48 heures.

Debot [8], sur 208 malades traités par l'A.C.T.H., note 25 % de chute des 17 C.S., 60 % d'augmentation et 15 % sans variation. Il s'agit là aussi de sujets malades, dont on ne connaît pas la valeur fonctionnelle de la cortico-surrénale.

D'autres auteurs signalent que la réponse des 17 C.S. n'est souvent pas proportionnelle à la quantité d'A.C.T.H. injectée et que la variation de ces 17 C.S. n'est pas forcément parallèle à l'amélioration clinique.

Toutes ces constatations laissent le débat ouvert au sujet de l'influence de l'A.C.T.H. sur les 17 C.S. et nécessitent une analyse des modalités techniques qui pourraient expliquer les différences de résultats.

Il nous semble que deux facteurs ont un rôle primordial :

— Le mode d'injection de l'A.C.T.H. (doses, voies d'injection et rapidité de l'injection) ;

— Le choix de l'index de la sécrétion surrénalienne.

Mode d'injection.

Nous avons déjà remarqué que Thorn, en précisant progressivement son test, a modifié la voie et la durée de l'injection d'A.C.T.H.. D'abord, il pratique une injection unique intramusculaire, puis plusieurs injections toutes les six heures et enfin il choisit la voie intra-veineuse en perfusion continue de plusieurs heures. En même temps, il diminue considérablement

la dose totale d'A.C.T.H. injecté. Ceci nous amène à penser que la voie veineuse est particulièrement intéressante dans ce test.

Que savons-nous de la réaction de la surrénale à la stimulation intra-veineuse d'A.C.T.H.?

Dose.

Cohen [4] a signalé qu'il avait obtenu le même résultat thérapeutique avec l'A.C.T.H. en diminuant considérablement la dose (la (moitié ou le quart de la dose antérieure), mais en la donnant par voie intra-veineuse lente. Cette méthode a d'autre part l'avantage de supprimer les troubles métaboliques et électrolytiques signalés avec les fortes doses.

Bliss et M.-D. Don [3] firent des injections d'A.C.T.H. à doses progressives. Ils ont apprécié la réactivité de la surrénale en dosant la 17 hydroxycorticostérone dans le sang et en étudiant les variations des cellules sanguines. La réponse est variable avec les sujets, mais on note en général un clocher de 17 hydroxycorticostérone dans les quatre heures qui suivent l'injection. Pour les *petites doses* (0,1 mg.), le sommet du clocher se situe vers la première heure et la normale est retrouvée vers la troisième heure.

Pour les *doses de* 30 *mg.*, le clocher a son sommet à la deuxième heure, et à la quatrième heure le taux est encore supérieur aux chiffres antérieurs à l'injection d'A.C.T.H.

Les auteurs ont pu calculer que les variations de 17 hydroxycorticostérone seraient une fonction linéaire du logarithme de la dose d'A.C.T.H. injectée dans la veine.

Il est aussi intéressant de noter dans la courbe des variations de la 17 hydroxycorticostérone, que même avec des doses relativement faibles de 20 mg. par exemple, on retrouve fréquemment des chiffres inférieurs au taux primitif après le clocher initial.

Ces travaux sont très intéressants, mais il faut signaler que cette injection unique intra-veineuse de faible dose d'A.C.T.H. (0,1 mg. à 30 mg.) ne peut doser que la *réactivité* de la glande

surrénale mais non pas sa *capacité* qui est mieux appréciée par la perfusion continue. Le facteur temps a en effet un rôle primordial à jouer dans le mode d'administration.

Temps.

D'après Liddle et Donald [16], l'efficacité, pour une dose donnée d'A.C.T.H. administrée en perfusion intra-veineuse, est une fonction linéaire du logarithme de la durée de la perfusion.

Au cours d'une perfusion continue de 48 heures, l'augmentation de la 17 hydroxycorticostérone sanguine (dosée toutes les 12 heures) est plus nette à la fin de l'épreuve qu'à son début ; mais cette stimulation ne persiste seulement que quelques jours après l'arrêt de l'épreuve.

Nous voyons donc que le rendement maximum est obtenu pour une dose donnée d'A.C.T.H. avec la perfusion intra-veineuse de longue durée. Cette méthode permet alors d'utiliser des doses faibles d'A.C.T.H. Signalons toutefois que lorsqu'on emploie des doses très faibles de l'ordre du 1/10 de mg. en perfusion prolongée, il n'y a aucune réaction surrénalienne, mais que la même dose injectée à la seringue donne un clocher rapide mais notable de 17 hydroxycorticostéroïdes.

Pour stimuler la glande cortico-surrénale, il faut donc une certaine concentration sanguine d'A.C.T.H., au-dessous de laquelle la réponse surrénalienne est indécelable.

Avec Cohen, nous pouvons dire qu'avec cette méthode intra-veineuse lente on tend à se rapprocher de la stimulation physiologique de la surrénale.

Pour terminer ce chapitre, nous citerons les travaux de Carl A. Ganzell [10] qui compare les effets sur la 17 hydroxy-corticostérone d'une dose donnée d'A.C.T.H. injectée par des voies différentes.

— Après injection intra-musculaire de 20 unités d'A.C.T.H. normal on note un clocher à un taux de 14,5 µg. deux heures après l'injection et retour à la normale six heures après.

- En perfusion continue intra-veineuse, 20 unités d'A.C.T.H. normal donnent un sommet de 29 µg. huit heures après.

– Avec une solution retard A.C.T.H. - P, 20 unités intra-musculaire donnent un sommet à 17,5 µg. huit heures après.

Nous pouvons encore noter la supériorité de la voie intra-veineuse pour stimuler la sécrétion surrénalienne.

Pour ce qui est du choix de l'index de la sécrétion surrénalienne on peut dire que le taux des 17 C.S. urinaires bien que satisfaisant dans la majorité des cas, n'est pas absolument fidèle.

Albeaux-Fernet et Romani ont trouvé dans les urines que le taux des 17 hydroxycorticostéroïdes est constant chez les mêmes sujets à l'occasion des divers examens pratiqués dans des conditions similaires. Leur taux n'est pas influencé par la diurèse mais il varie avec le nycthémère (il est plus important le matin).

De plus, au cours des états pathologiques, l'ampleur de ces variations est beaucoup plus importante que celle des 17 C.S.

Il semble donc que nous ayons là un index de grande valeur, mais nous manquons d'expérience pour nous prononcer à son sujet.

Mais avec Bliss et Ganzell, il nous semble plus satisfaisant de prendre comme index d'activité surrénalienne le taux sanguin des 17 hydroxycorticostéroïdes, la mesure est en effet beaucoup plus directe et limite les chances d'erreur dues au catabolisme mal connu des substances retrouvées dans l'urine ; mais le dosage de ces stéroïdes sanguins n'est pas encore généralisé.

En conclusion, il nous reste à constater que la technique que nous avons adoptée dans notre travail (injection unique intra-musculaire et dosage des 17 C.S. urinaires totaux) n'est pas idéale pour mesurer la qualité de la sécrétion cortico-surrénalienne et c'est ce qui nous permettra d'expliquer les résultats que nous avons obtenus.

III

ESSAI D'EXPLICATION DU MÉCANISME DE L'ACTION DE L'A.C.T.H.

Nous rappellerons tout d'abord les rapports hypophyso-surrénaliens et comment intervient la régulation hypophysaire sur la sécrétion surrénalienne.

Nous ferons ensuite un parallèle entre l'action de la cortisone et de l'A.C.T.H.

Et nous essaierons d'expliquer le mécanisme d'action de l'A.C.T.H. sur le taux des 17 C.S. dans l'urine.

Que savons-nous actuellement de la régulation hypophysaire de la cortico-surrénale? [29]

Plusieurs théories se sont affrontées, étayées chacune sur des données expérimentales valables. Actuellement, il semble que chacune puisse avoir sa place dans le schéma de la régulation hypophyso-surrénalienne (Long).

La sécrétion corticotrope a en effet trois caractères principaux :

— elle est rapide,

— peut se prolonger longtemps,

— peut être stimulée par des causes très diverses.

La régulation humorale fut la première hypothèse adoptée.

En 1930, on assimilait les inter-actions cortico-surrénales-pituitaires à celles qui existent entre thyroxine-T.S.H. et entre hormones sexuelles-gonadotrophines, et on disait qu'il y avait

balancement entre les stimulines hypophysaires qui sont trophiques et les hormones tissulaires. La sécrétion hypophysaire serait ainsi fonction de la concentration sanguine de l'hormone intéressée.

Sayers, en 1948, précisa ces faits dans le but d'expliquer le syndrome de Selye :

— L'hyperactivité surrénalienne serait une réaction de défense destinée à augmenter la résistance générale de l'organisme (la fragilité des animaux surrénalectomisés qui régresse avec les extraits surrénaliens, en est une preuve).

— Sayers dit alors que l'agression augmente la consommation tissulaire des corticostéroïdes, ce qui diminue le taux sanguin et excite secondairement la sécrétion hypophysaire.

Ainsi, chez le sujet normal :

— la consommation périphérique est faible, le taux sanguin est légèrement élevé et freine la sécrétion hypophysaire ;

— au cours d'une agression, la consommation tissulaire augmente, le taux sanguin diminue et la stimulation hypophysaire persiste jusqu'au rétablissement d'un équilibre normal.

Plusieurs arguments peuvent être apportés à cette théorie :

Comme il n'était pas possible à Sayers de doser l'A.C.T.H. dans le sang, il se servit de l'observation des enclaves cellulaires de la fasciculée de la glande cortico-surrénale ainsi que du dosage de l'acide ascorbique et du cholestérol dans ces mêmes cellules comme test d'activité de la sécrétion corticotrope.

Les résultats de ces observations furent les suivants :

1° Une agression *banale* (hémorragie, exercice important) entraîne une diminution des enclaves cellulaires avec un maximum vers la deuxième ou la quatrième heure et un retour à la normale quatre heures plus tard ;

2° Une agression *chronique* entraîne une hypertrophie surrénalienne sans déplétion des enclaves cellulaires ; la varia-

tion du taux sanguin en hormones surrénaliennes ne serait pas suffisante pour stimuler la pituitaire ;

3° Une agression *aiguë et fatale* entraîne une hypertrophie de la glande et une déplétion cellulaire concomitante.

Sur le plan expérimental, il observe aussi que la surrénalectomie diminue le pouvoir stimulant de la pituitaire par décharge d'A.C.T.H., tandis que l'injection d'hormones surrénaliennes augmente le pouvoir stimulant de la pituitaire par accumulation d'A.C.T.H.

En clinique, on connaît l'augmentation de la sécrétion d'A.C.T.H. chez l'addisonien non traité, qui pour certains auteurs, déterminerait leur mélanodermie. Quand le traitement a été institué, on ne retrouve pas cette hypersécrétion hypophysaire.

En résumé, nous voyons que pour Sayers les corticoïdes sanguins régleraient la fonction corticotrope alors qu'ils seraient eux-mêmes influencés par la consommation tissulaire. Notons en passant que, d'après Reinberg et Stolkowski, le potossium aurait un grand rôle à jouer dans la stimulation pituitaire et serait l'intermédiaire entre les corticoïdes surrénaliens et la pituitaire.

Quoi qu'il en soit, d'après la théorie humorale, une augmentation des corticoïdes sanguins freine la sécrétion corticotrope tandis qu'une diminution va la stimuler.

Mais plusieurs objections peuvent être opposées à cette théorie :

— Comment des agressions très différentes par leur nature : métaboliques, sensorielles, psychiques, vont-elles déterminer toutes le même effet : la sécrétion de l'A.C.T.H.?

— Est-il exact que les tissus traumatisés consomment plus de corticoïdes et pourquoi?

— La rapidité de la sécrétion pituitaire est-elle explicable par la seule variation de la consommation tissulaire?

Pour expliquer ces faits et compléter la théorie humorale, on a alors invoqué les théories nerveuses et neuro-végétatives.

Nous étudierons tout d'abord la *théorie nerveuse* : l'aspect anatomique de l'hypophyse constituée de la glande pituitaire et de l'hypophyse proprement dite, est un élément favorable à cette théorie.

La rapidité de la réaction corticotrope fait penser à un mécanisme nerveux.

Et il en est de même pour certaines données physiologiques : l'ovulation provoquée chez la lapine par le rapprochement sexuel ou la décharge d'hormone gonadotrope par stimulation lumineuse.

Apris et Groot, chez le lapin, et Hume et Wittenstein, chez le chien, avec la méthode stimulation-destruction, ont pu préciser que le *tuber cinereum* était un relai capital dans le fonctionnement hypophysaire.

Mais si cette explication rend mieux compte de certains faits (la rapidité de la réaction, la réponse unique à des agressions diverses), elle pose de nouveaux problèmes :

— Comment l'hypotalamus peut-il communiquer avec la pituitaire?

— Cette régulation nerveuse serait-elle la seule à entrer en jeu?

A la première question, nous répondrons en écartant tout d'abord la voie nerveuse un moment adoptée (la glande pituitaire n'a en effet aucune innervation) pour adopter l'hypothèse de la voie humorale : mais nous ne connaissons pas l'intermédiaire chimique supposé qui serait alors une substance neurosécrétée, et nous ignorons aussi sa voie de propagation exacte (système veineux porte ou gaines nerveuses).

Quant à la deuxième question, les greffes oculaires de l'hypophyse vont nous aider pour y répondre.

Chez un animal hypophysectomisé et greffé, on obtient des réactions corticotropes mais celles-ci ne sont pas en tout comparables à celles d'un animal normal.

Fortier fait remarquer que si les agents généraux : froid, histamine, etc..., donnent une réponse, les excitations sensorielles et émotionnelles demeurent sans réaction.

On voit donc que le système nerveux a un rôle important à jouer, mais qu'il n'est pas le seul à entrer en jeu dans la régulation hypophysaire.

On a été alors amené à énoncer l'hypothèse de la régulation *neuro-végétative.*

Celle-ci expliquerait la rapidité et la continuité de l'action hypophysaire ; l'adrénaline serait le maillon commun produit par les agressions diverses.

Toutes ces hypothèses ont certainement une part de vérité et avec Long on peut diviser la régulation surrénalienne en deux systèmes :

1° Système autonome par activation du système neuro-végétatif et sécrétion d'adrénaline ; ceci au cours d'une agression en particulier ;

2° Système métabolique avec consommation tissulaire de corticoïdes et entretien de la sécrétion corticotrope.

Ainsi, l'interaction hypophyse-surrénales est très complexe. Et nous allons voir quelle va être l'action *des hormones A.C.T.H. et cortisone dans leur équilibre.*

La cortisone, chez l'homme sain, a des effets tout à fait variables.

A) *A l'échelon sanguin* [19]. — La voie d'introduction est importante à considérer :

1° Par voie orale, les résultats sont à peu près constants : 200 mg. *per os* déterminent une augmentation des 17 hydroxycorticostéroïdes qui présentent un sommet à la première heure et un retour à la normale à la huitième heure, avec souvent une chute secondaire au-dessous du taux normal. Les chiffres sont à peu près communs après ingestion du composé E ou F ;

2° Par voie intra-musculaire, la cortisone a des effets très différents :

— Le composé E à la dose de 200 mg. détermine une fois sur deux une chute des 17 hydroxycorticostéroïdes ;

— Le composé F donne toujours une chute de leur taux. On aurait, avec le composé F, un frénateur hypophysaire très efficace pour certains auteurs. Pour Nelson [19], cette différence vient de la lenteur de la résorption de la piqûre ; avec 25 % d'éthanol ajoutés à l'injection, on aurait des résultats concordant avec les deux composés.

Il semble donc que dans ces cas, la cortisone agisse sur la cortico-surrénale en freinant la sécrétion endogène ; mais elle sature d'autre part les tissus et freine la stimulation hypophysaire, d'où atrophie secondaire de la surrénale (fasciculée) au cours des traitements prolongés avec cette hormone.

B) *A l'échelon urinaire.* — Le problème est compliqué par l'addition du catabolisme du produit injecté.

Ainsi 5 % de la cortisone injectée se catabolisent en 17 C.S. dans l'urine.

On sait, d'autre part, que celle-ci va freiner la sécrétion surrénalienne.

Selon la dose injectée, les résultats seront donc très variables :

— 50 mg. donnent une chute des 17 C.S. ;

— 100 mg. donnent une chute avec remontée secondaire progressive ;

— 200 mg. donnent une augmentation des 17 C.S. pendant le traitement, avec un arrêt brusque quand on suspend les injections.

Notons que, dans ce dernier cas, la nature des 17 C.S. varie qualitativement pendant l'administration de la cortisone.

On voit donc que les 17 C.S. n'augmenteront que lorsque la quantité injectée de cortisone sera suffisante pour que son catabolisme l'emporte sur la chute occasionnée par la frénation surrénalienne.

L'A.C.T.H. a une action assez différente et encore plus complexe que celle de la cortisone.

A) *A l'échelon sanguin.* — Après injection intraveineuse d'A.C.T.H., le taux des 17 hydroxycorticostéroïdes présente

un sommet vers la première ou deuxième heure et un retour à la normale vers la huitième heure.

B) *A l'échelon urinaire.* — On note une augmentation des 17 C.S. dans les urines, précédée parfois d'une chute initiale.

Ce qui différencie l'action de l'A.C.T.H. de celle de la cortisone, ce sont les faits suivants :

— L'A.C.T.H. stimule la cortico-surrénale et détermine la sécrétion de plusieurs hormones, dont la cortisone ;

— L'A.C.T.H. ne se catabolise pas en 17 C.S. ;

— L'A.C.T.H. possède une action frénatrice sur la pituitaire moins nette que celle de la cortisone sur la cortico-surrénale, car les système nerveux et neuro-végétatif viennent compliquer le problème. Mais, néanmoins, l'A.C.T.H. possède une action « cortisonique » quand la stimulation est suffisante pour donner une sécrétion surrénalienne assez abondante, ce qui implique d'autre part une cortico-surrénale en bon état physiologique.

On pourrait peut-être expliquer l'action de cet A.C.T.H. en s'appuyant sur les mécanismes de la régulation humorale de la sécrétion pituitaire. Nous envisagerons deux cas :

1° Celui où la frénation hypophysaire n'est pas mise en jeu ;

2° Celui où cette frénation devient active.

Nous préciserons tout d'abord ce que nous entendons par frénation hypophysaire et nous verrons ensuite les facteurs qui vont déclencher sa mise en jeu.

Le systéme frénateur est constitué par l'ensemble des facteurs humoraux qui peuvent agir sur la sécrétion de la glande pituitaire ; entre autres facteurs, nous citerons une injection d'A.C.T.H. ou encore une augmentation brusque des corticoïdes sanguins.

Quand on fait une injection unique d'A.C.T.H., on peut noter plusieurs phases hormonales à la suite de cette injection :

a) L'A.C.T.H. injecté stimule la cortico-surrénale et augmente considérablement les corticostéroïdes sanguins, qui

présentent un clocher intéressant les trois ou quatre premières heures qui suivent l'injection.

D'autre part, la glande pituitaire voit sa sécrétion endogène freinée ou complètement supprimée par l'A.C.T.H., d'une part, et l'augmentation du taux des corticostéroïdes, d'autre part... Mais, dans cette phase initiale, ceci n'a aucune importance, car la sécrétion endogène est infime par rapport aux doses d'A.C.T.H. injectées.

b) Dans une deuxième phase, au contraire, cette frénation passe au premier plan.

Vers la sixième ou la septième heure, le taux des corticostéroïdes sanguins est revenu vers la normale ; la stimulation ne joue plus, mais la frénation peut persister :

— soit que les tissus saturés de corticostéroïdes n'en consomment plus (Sayers) ;

— soit en raison d'une certaine inertie hypophysaire manifestant de la lenteur à reprendre sa sécrétion corticotrope brusquement arrêtée par l'injection d'A.C.T.H. Et on voit alors le taux des corticoïdes devenir inférieur au taux constaté avant l'injection.

c) La sécrétion endogène d'A.C.T.H. reprend progressivement et le taux des corticostéroïdes revient à la normale dans une troisième phase.

En conclusion, lorsque le système régulateur entre en jeu, le dosage des 17 C.S. dans les urines des 24 premières heures est trop imprécis et ne représente que la somme algébrique des taux des 17 C.S. déterminés par la stimulation, la frénation secondaire et la reprise progressive de la sécrétion corticotrope.

Il est donc intéressant de fractionner les urines des premières 24 heures. Mais il est extrêmement délicat de fixer un horaire précis pour ce fractionnement. En effet, la durée de la stimulation corticotrope est fonction de la dose d'A.C.T.H. Elle peut s'étendre de deux à cinq heures. Il en va de même de la durée de la frénation.

D'autre part, ces différentes phases humorales qu'on décrit avec les corticoïdes sanguins, se retrouvent au niveau des 17 C.S. urinaires, mais avec des caractères différents et en particulier avec un horaire plus ou moins retardé.

Signalons enfin que ces phases humorales dépassent très souvent le cadre des 24 heures, surtout quand on injecte des doses élevées d'A.C.T.H. On peut ainsi obtenir une stimulation importante des surrénales avec augmentation des 17 C.S. le premier jour, mais avec une frénation et une chute du taux des 17 C.S. les jours qui suivent l'injection.

L'interprétation reste donc très délicate et il vaudrait mieux pouvoir éliminer la frénation secondaire dont nous avons parlé. Nous allons dans ce but préciser maintenant la mise en marche de ce système frénateur.

Il semble que deux conditions y soient nécessaires :

1° Que le taux des corticoïdes sanguins après injection d'A.C.T.H. soit assez élevé dans le sang ;

2° Et que cette élévation se fasse avec une certaine brusquerie.

La première condition est elle-même fonction de deux facteurs :

— le taux de corticostéroïdes avant l'injection d'A.C.T.H.,

— et la dose d'A.C.T.H. injectée.

Si le taux initial (avant A.C.T.H.) est faible, même après l'injection d'une quantité importante d'A.C.T.H., le taux ne serait pas suffisamment élevé pour déterminer une frénation secondaire.

Au contraire, si le taux initial est normal, une petite quantité d'A.C.T.H. suffirait à mettre en jeu ce système frénateur.

Quant à la deuxième condition, la brusquerie de la stimulation, elle est toujours réalisée dans nos travaux, car nous n'avons toujours pratiqué qu'une injection intra-musculaire par jour.

Pour éviter cet effet de frénation secondaire, il nous semble donc que les petites doses d'A.C.T.H. en perfusion intraveineuses soient tout à fait indiquées et que, pour cette raison, elles soient à conseiller dans tous les tests fonctionnels de la surrénale.

CONCLUSIONS

Nous nous sommes bornés dans ce travail à l'application clinique du test de Thorn basé sur les variations d'excrétion des 17 C.S. urinaires après injection intra-musculaire d'une dose unique ou trois fois répétée à 24 heures d'intervalle, de 25 ou 50 mg. d'A.C.T.H. Nous avons utilisé deux types d'A.C.T.H. différents.

Tous les sujets en expérience sont des adultes du sexe masculin, en bonne santé, âgés de 20 à 30 ans en moyenne.

Dans ces conditions, nous avons abouti aux résultats suivants :

1° Après injection d'A.C.T.H. (25 ou 50 mg.) il apparaît :

A) Une leucocytose importante se traduisant par une augmentation moyenne de 75 à 95 % du chiffre normal ;

B) Une polynucléose de 35 à 58 % supérieure à la polynucléose normale.

Les chiffres extrêmes de ces deux stigmates hématologiques sont fonction de la dose d'A.C.T.H. injecté.

2° Le taux des 17 C.S. s'abaisse en général, surtout quand la dose d'A.C.T.H. atteint 50 mg. et que le taux de ces mêmes catabolites est normal ou para-normal avant l'injection.

Un certain nombre de réflexions que nous avons émises au cours de la discussion de nos résultats nous ont conduits à la notion suivante : l'essentiel serait d'obtenir un test du fonctionnement surrénalien plus sûr, c'est-à-dire plus près des conditions physiologiques, d'une part en utilisant des doses plus faibles d'A.C.T.H. administré par voie veineuse et, d'autre part, en prenant pour témoin du fonctionnement surrénalien, non le taux des 17 C.S. urinaires, mais celui des 17 hydroxycorticostéroïdes sanguin.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni a favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes ; si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu :
Le Doyen,
L'Assesseur, R. SIGALAS

Vu :
Le Président du Jury,
SARIC

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :
Bordeaux, le 15 Octobre 1954.

Le Recteur,
E. DELAGE

BIBLIOGRAPHIE

1. Albeaux-Fernet (M.), Danel (J.) et Leprat (C.). — *Sem. Hôp. Paris*, 1951, **65**, 1323.
2. Mathé (G.). — *Inter. Exter.*, 1951, **5**, 3.
3. Bliss (El.), Nelson (D.-H.) et Samuels (L.-T.). — *J. Clinic. Endocr.*, 1954, **14**, 423.
4. Cohen (A.-M.) et Sulman (F.-G.). — *J. Clin. Endocr.*, 1954, **14**, 440.
5. Coste (F.), Delbarre (F.), Hinaut (G.) et Oury (M.). — « Variations du test de Thorn au cours du traitement anti-rhumatismal avec A.C.T.H. et cortisone » (*Rev. Rhumatisme*, 1951, **18**, 243).
6. Coste (F.), Delbarre (G.) et Bourel (M.). — *Sem. Hôp Paris*, 1950, **64**, 3028.
7. Coste (F.), Delbarre (G.) et Basset (G.). — *Sem. Hôp. Paris*, 1950, **64**, 3043.
8. Debot (M.-P.). — *Etude des variations de quelques constituants sanguins au cours des traitements par l'A.C.T.H. et la cortisone* (thèse en pharmacie, Bordeaux, 1954).
9. Ernould (H.-J.). — *Ann. End.*, 1950, **11**, 261.
10. Ganzell (C.-A.) et Frankssen (C.). — *Acta Endocr.*, 1953, **14**, 205-13.
11. Gordon (D.), Horwitt (B.-N.) et Segaloff (A.). — *J. Clinic. Endocr.*, 1954, **14**, 297.
12. Gennes (L. de), Bricaire (H.), Mathieu de Fossey (B.) et Deltour (G.). — *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1950, **66**, 887.

13. Kowalewski (K.). — *Ann. Endocr.*, 1950, **11**, 82.

14. Laroche (G.) et Trémolières (J.). — *Sem. Hôp. Paris*, 1950, **64**, 1487.

15. Lemaire (A.). — *Les stimulines hypophysaires* (Masson, éditeur, Paris, 1951).

16. Liddle (G.-W.), Island (D.), Rinfret (A.-P.) et Forsham (P.-H.). — *J. Clinic. Endocr.*, 1954, **14**, 839.

17. Lièvre (J.-A.), Bloch-Michel (H.), Henry (R.) et Thévenet (M.). — *Presse Médic.*, 1951, **59**, 197.

17'. Lièvre (J.-A.), Bloch-Michel (H.), Henry (R.) et Thévenet (M.). — *Sem. Hôp. Paris*, 1951, **65**, 2345.

18. Mathieu de Fossey (B.) et Deltour (G.). — *Ann. Endocr.*, 1950, **11**, 341.

19. Nelson (D.-H.). — « Eosinophils, lymphocyts and 17 hydroxy-corticostéroïds as indice of adreno-corticotropical activity » (*Colloquia on Endocrinology. Ciba foundation*, 1953, **5**).

20. Paris (J.), Upson (M.), Sprague (R.-G.), Salassa (R.-M.) et Albert (A.). — *J. Clinic. Endocr.*, 1954, **14**, 597.

21. Perrault (M.), Vignaloux (J.), Poinsard (G.) et Brieu (A.). — *Sem. Hôp. Paris*, 1950, **66**, 705.

22. Pincus (G.). — « Effects A.C.T.H. upon steroïdogenesis by the isoleted perfused adrenal gland » (*Clinical A.C.T.H.*, 1951).

23. Randoll (G.) et Sprague (R.-G.). — *Recent progress in hormon research*, 1951.

24. Romani (J.-D.). — *Biol. Méd.*, 1953, **42**, 273.

25. Schwartz (J.). — *L'exploration fonctionnelle de la cortico-surrénale par les stéroïdes* (Masson, éditeur, Paris, 1953).

26. Sprague (R.-G.), Power (M.-H.), Mason (H.-C.), Albert (A.), Mathieson (D.-R.), Hench (P.-S.), Kendall (E.-C.), Slocumb (C.-M.) et Polley (H.-F.). — *Arch. Intern. Méd.*, 1950, **85**, 199.

27. Sprague (R.-G.). — *Vitamins and Hormons*, 1951.

28. Thorn (G.-W.), Forsham (P.-H.), Prunty (F.-T.-G.) et Hills (A.-G.). — *J. A. M. A.*, 1948, **137**, 1005.

29. Tuchmann-Duplessis (H.). — *Presse Médicale*, 1953, **61**, 1335 et 1801.

30. Zizine (L.), Simpson (M.-E.) et Evans (H.-M.). — *Endocrinology*, 1950, **47**, 97.

BORDEAUX
IMPRIMERIE SAMIE
21-23, Rue Teulère

Dépôt légal n° 15.500 — 4e Trimestre 1954